

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

666

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Norbert MASIUS

Né le 24 avril 1909, à Metz (Moselle)

Ancien élève de l'Institut Pasteur

Diplômé d'Hygiène, Diplômé de Sérologie

Pharmacien, Médaille d'Or de la Faculté de Montpellier

LE MÉTABOLISME

DE

L'ACIDE LACTIQUE

DANS LE MONDE ANIMAL

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

HERMANN & C^{ie}, ÉDITEURS

6, Rue de la Sorbonne

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Norbert MASIUS

Né le 24 avril 1909, à Metz (Moselle)

Ancien élève de l'Institut Pasteur

Diplômé d'Hygiène, Diplômé de Sérologie

Pharmacien, Médaille d'Or de la Faculté de Montpellier

LE MÉTABOLISME

DE

L'ACIDE LACTIQUE

DANS LE MONDE ANIMAL

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

HERMANN & C^{ie}, ÉDITEURS

6, Rue de la Sorbonne

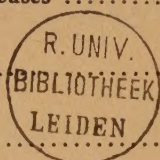
1938

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale ...	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique d'assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie
 MÉNÉGAUX.... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET.... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LARDENNOIS.... Pathologie chirurgicale.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
VALLERY-RADOT		VELTER.	
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Doyen de la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine

*En hommage de profonde reconnaissance
pour l'intérêt qu'il voulut bien porter à mes
études et à mon travail.*

A MON MAITRE

LE DOCTEUR FERNAND KAYSER

Chargé de cours magistral à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

*Qui fut mon guide dans la recherche et
m'accueillit toujours plus en ami qu'en élève,
en témoignage de gratitude pour les conseils
qu'il n'a cessé de me prodiguer.*

A MES MAITRES DES FACULTÉS
DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX



INTRODUCTION

L'ACIDE lactique fut découvert par SCHEELE, il y a un siècle et demi, dans le lait aigri ; il fut rencontré par la suite dans nombre de substances d'origine vivante ; d'élucider ses modes de formation, de même que sa signification biologique, furent des problèmes à la solution desquels s'essayèrent un nombre considérable de savants.

Dès 1807, BERZELIUS ¹²³ reconnut la présence d'acide lactique dans le muscle ; LIEBIG ⁹⁸⁰ en 1848 suggéra l'influence que le manque d'oxygène exerce sur la formation d'acide lactique dans les tissus animaux ; puis PASTEUR établit que c'est sous l'influence de microorganismes que se forme l'acide lactique dans les milieux sucrés et, dès 1855, Claude BERNARD ¹¹⁹ put enseigner que les poumons et les muscles de fœtus sont capables de subir une « fermentation lactique ». Ce même biochimiste montra aussi que le sucre disparaît du sang en formant de l'acide lactique, en subissant une fermentation lactique. Au début du ^{xx}^e siècle, les progrès de la technique expérimentale permirent de mettre en évidence la généralité de la fermentation lactique dans les tissus animaux, de préciser son mécanisme et de montrer l'aptitude des tissus à faire disparaître l'acide lactique. A ces importants travaux sont attachés les noms de FLETCHER et HOPKINS, d'EMBDEN, de HILL, de MEYERHOF, de WARBURG.

L'existence de l'acide lactique dans le muscle, son accumulation sous l'influence de l'exercice avaient fait penser que cet acide jouait un rôle primordial dans la contraction musculaire ; la présence d'acide lactique dans le sang et dans les organes, ses

variations possibles sous diverses influences ont, d'autre part, suscité des études physiologiques et cliniques nombreuses.

L'abondance des travaux et leur caractère souvent contradictoire nous ont incités à en faire une étude bibliographique critique dont nous rapportons ici l'essentiel.

Nous exposons d'abord brièvement l'état de nos connaissances sur la formation et la disparition de l'acide lactique dans le monde vivant ; puis nous indiquons les méthodes analytiques qui permettent le dosage de l'acide lactique dans les tissus animaux. La troisième partie de cet exposé fait l'objet d'un développement plus important, car nous y analysons le métabolisme lactique des divers organes ou tissus dans des conditions physiologiques ou expérimentales. Dans la quatrième partie, nous étudions les modifications de ce métabolisme dans les états pathologiques.

En appendice, nous apportons quelques résultats personnels concernant les conditions de la détermination de la lacticémie, ses valeurs à l'état normal et dans quelques états pathologiques, ses variations chez les hépatiques sous l'influence de l'administration de lactate de sodium.

* * *

Nos recherches expérimentales ont toutes été effectuées au Laboratoire de Chimie pathologique de l'Hôtel-Dieu ; la plupart des sujets sur lesquels elles ont porté étaient hospitalisés dans le Service de Monsieur le Professeur LÉVY-VALENSI ; nous remercions ce Maître de la grande obligeance qu'il nous a témoignée à cette occasion. Le Professeur JUSTIN-BESANÇON a bien voulu s'intéresser à notre travail, nous faire bénéficier de son expérience et nous prodiguer ses avis éclairés, nous tenons à l'assurer de notre gratitude et de notre respectueux attachement ; M. JUSTIN-BESANÇON nous a mis en rapport avec Monsieur le Professeur VILLARET qui a bien voulu nous permettre d'expérimenter sur quelques malades atteints de cirrhose, hospitalisés dans son service ; nous adressons à Monsieur VILLARET l'assurance de nos sentiments reconnaissants.



PREMIÈRE PARTIE

Généralités sur la formation et la disparition de l'acide lactique chez les êtres vivants.

I. — Formation de l'acide lactique.

Les êtres vivants doivent à deux propriétés essentielles, la *respiration* et la *fermentation*, de pouvoir emprunter au milieu extérieur l'énergie qui leur est nécessaire pour vivre. Alors que la respiration est un phénomène strictement aérobie, la fermentation est, elle, possible en anaérobiose comme en aérobie. Chez les végétaux inférieurs, la fermentation peut aboutir à la formation prédominante de produits divers (alcool éthylique, acétone, alcool butylique, acide lactique, etc.) ; chez les animaux, la fermentation est une fermentation lactique pure.

L'acide lactique, possédant dans sa molécule un atome de carbone asymétrique, existe sous deux formes optiquement isomères. L'acide lactique produit par une fermentation d'origine microbienne est formé le plus souvent par un mélange à peu près équimoléculaire d'acide droit et d'acide gauche. Certains microorganismes, toutefois, consomment électivement un des deux isomères de sorte qu'un des antipodes devient prédominant et communique son pouvoir rotatoire au milieu. La fermentation lactique d'origine animale fournit toujours de l'acide dextrogyre ou sarcolactique, que l'on désigne actuellement, en se conformant à la nomenclature de WOHL et de FREUDENBERG, par le nom « acide *l* - (+) - lactique ». Des travaux anciens avaient signalé que l'acide lactique trouvé dans certains organes (thymus, cerveau) était inactif ; il semble que cet acide ait été produit par une contamination bactérienne consécutive au prélèvement de ces organes ; ceux-ci formeraient comme les autres tissus animaux de l'acide dextrogyre. Les lactates, phé-

nomène curieux, mais non exceptionnel, ont un pouvoir rotatoire opposé à celui de l'acide qui leur a donné naissance.

Glycolyse. — La fermentation lactique d'origine animale s'exerce aux dépens des glucides ; WARBURG ¹⁶⁵⁰ la désigne sous le nom de *glycolyse* ; il restreint ainsi le sens du terme créé par LÉPINE ⁹⁶⁰ pour désigner toute disparition de sucre dans les milieux animaux. La terminologie de WARBURG n'ayant pas été unanimement acceptée, il en résulte une confusion sur la portée du terme « glycolyse » ; aussi dans cet exposé, utiliserons-nous le terme de « glycolyselactique » pour désigner la fermentation lactique des glucides.

La glycolyse lactique anaérobie est une propriété que possèdent tous les tissus vivants, mais à des degrés divers : les tissus en croissance normale ou pathologique (tumeurs) ont une glycolyse particulièrement intense (WARBURG).

Quant à la glycolyse lactique aérobie, elle constitue une propriété beaucoup moins répandue : les cellules de la rétine, certaines hématies, certaines cellules tumorales la possèdent. Ces dernières sont caractérisées par le rapport $\frac{\text{glycolyse aérobie}}{\text{respiration}}$ qui est aussi appelé quotient de Warburg. La glycolyse aérobie s'observe chaque fois qu'il y a lésion cellulaire.

Mécanisme de la glycolyse. — La glycolyse est un phénomène fermentaire, Claude BERNARD ¹¹⁹ l'avait reconnu dès 1855 dans le sang. Le ferment qui provoque la glycolyse a reçu le nom générique de *ferment glycolytique* ; son action n'est possible qu'en présence de certaines substances dialysables qui constituent le *coferment* dont la nature nous est assez bien connue, pour certains organes tout au moins ; il a été suggéré que le cuivre pourrait jouer un rôle dans la glycolyse ⁶⁸³.

La fermentation lactique, pas plus que les autres fermentations n'est un phénomène simple, et l'équation :



qui montre la formation possible de deux molécules d'acide lactique à partir d'une molécule de glucose, n'a qu'une valeur schématique, qui ne rend aucun compte des nombreux termes intermédiaires isolés. Parmi ceux-ci, on trouve des substances

contenant du phosphore dans leur molécule : ce sont des esters phosphoriques d'hexoses ou de trioses. La phosphorylation semble avoir pour effet de rendre la molécule de sucre plus vulnérable à l'attaque des enzymes du ferment glycolytique.

La fermentation par les bactéries lactiques pourrait être encore représentée (BACH ⁶⁴) par le schéma de NEUBERG ¹²²⁹ selon lequel la dégradation de l'hexose se fait par l'intermédiaire d'hexosephosphate qui, après déphosphorylation, se dédouble en méthylglyoxal $\text{CH}_3\text{-CO-COH}$, dont la dismutation fournit l'acide lactique.

La fermentation par les tissus animaux passe par les stades d'esters phosphoriques d'hexoses et d'esters phosphoriques de trioses ; ces derniers se transforment en phosphoglycérol (1) et en acides phosphoglycérique et phosphopyruvique. La déphosphorylation porte sur l'acide phosphopyruvique, l'acide pyruvique libéré donne naissance à l'acide lactique grâce à une dismutation avec un autre terme intermédiaire du processus (ester phosphorique de triose, phosphoglycérol). Tel est du moins le schéma que les travaux des écoles d'EMBDEN, de MEYERHOF, de PARNAS ont permis d'établir de la glycolyse lactique dans le muscle. Il est possible que cette glycolyse lactique suive un cours quelque peu différent dans d'autres tissus. On sait en tout cas, à l'heure actuelle, qu'à côté de la fermentation avec phosphorylation, il existe une glycolyse qui ne fait pas intervenir de phosphates, une glycolyse aphosphorylique. Le cerveau, le rein, la rétine, les tissus tumoraux présenteraient une glycolyse essentiellement aphosphorylique, tandis que dans les autres tissus la glycolyse pourrait se faire avec ou sans phosphorylation, mais avec prédominance du premier processus. L'activité glyoxalase de la plupart des tissus animaux permet de penser que le méthylglyoxal intervient aussi dans les processus glycolytiques ^{572 818}.

La glycolyse lactique avec phosphorylation des tissus animaux se distingue donc de la glycolyse microbienne par l'existence dans celle-là de termes phosphorylés en C^3 et par la présence d'acide pyruvique remplaçant le méthylglyoxal. Ce dernier fait n'est pas de nature à séparer essentiellement la fermentation animale des fermentations microbiennes, étant donné le

(1) Le terme phosphoglycérol sert à désigner l'acide α -glycérophosphorique, a fin d'éviter de confondre ce dernier avec l'acide phosphoglycérique.

rôle important qu'on a pu faire jouer à l'acide pyruvique dans ces dernières (FERNBACH et SCHOEN). Certaines bactéries lactiques transforment d'ailleurs l'acide phosphoglycérique en acide pyruvique et acide phosphorique. Des schémas récents de la fermentation alcoolique (MEYERHOF) montrent dans celle-ci l'existence des mêmes termes intermédiaires que dans la fermentation lactique musculaire. D'ailleurs c'est l'étude de la fermentation alcoolique qui avait servi de fil conducteur pour l'étude de la fermentation musculaire.

Comme tous les phénomènes fermentaires, la glycolyse est influencée par la température du milieu, son pH, la présence ou l'absence de certains ions, la nature et la concentration du substrat, etc. La glycolyse lactique peut être aussi influencée par certains corps qui prennent le nom, suivant les effets qu'ils exercent, d'inhibiteurs ou d'accélérateurs.

Les inhibiteurs principaux de la glycolyse lactique sont : le fluorure de sodium, les acides monobrom- et monoiodacétiques, l'oxyde azotique, les oxalates et les citrates, certains oxydants tels que l'iode ou la quinone, etc. L'aldéhyde glycélique inhibe exclusivement la glycolyse sans phosphorylation. Les accélérateurs principaux de la glycolyse sont l'acide pyruvique, l'acétaldéhyde, le bleu de méthylène. Les autres inhibiteurs et accélérateurs sont mentionnés à propos de chaque organe.

II. — Disparition de l'acide lactique.

OXYDATION ET RÉACTION DE PASTEUR.

Ayant fait ingérer de l'acide lactique à quelques sujets sans parvenir à le retrouver dans les urines, LIEBIG ⁹⁸⁰ en conclut que l'organisme humain possédait la propriété d'oxyder l'acide lactique. LIEBIG suggéra aussi que l'acide lactique qui semblait se former normalement dans l'organisme, ne s'y accumulait pas parce qu'il était brûlé au fur et à mesure de sa formation. Les tissus animaux possèdent en effet, tout comme certains micro-organismes, la possibilité d'utiliser l'acide lactique ; l'acide dextrogyre ou naturel est d'ailleurs utilisé de préférence à son isomère (MEYERHOF).

L'oxydation de l'acide lactique par les tissus explique, en partie du moins, le fait que la fermentation lactique ne se manifeste qu'en anaérobiose. En aérobiose, elle est plus ou moins complètement masquée et c'est à ce phénomène qu'on donne le nom de *Réaction de Pasteur* pour rappeler que c'est à PASTEUR que sont dues la notion de fermentation envisagée comme conséquence de la « vie sans air » et la notion d'antagonisme entre la respiration et la fermentation ¹³²⁹. MEYERHOF puis WARBURG (1920-1924) montrèrent que la quantité d'acide lactique qui disparaît (ou qui n'apparaît pas) pendant une période déterminée d'aérobiose, est proportionnelle à la quantité d'oxygène consommée pendant ce temps. Pourtant la quantité d'oxygène consommée est 2 à 3 fois plus faible que celle nécessaire à l'oxydation de la totalité de l'acide lactique disparue (ou non apparue). Le rapport $\frac{\text{Mol. d'acide lactique disparues}}{\text{Mol. d'acide lactique oxydées}}$ est, d'après

MEYERHOF, compris entre 3 et 6. Ce rapport ou *quotient d'oxydation* a été établi pour le tissu musculaire alors que WARBURG établissait pour les autres tissus un rapport qu'il nommait *quotient de Meyerhof* qui avait une signification analogue. Le quotient de MEYERHOF représente le rapport : Mol. d'acide lactique disparues, Mol. d'oxygène consommées (respiration) ; ce rapport est compris entre 1 et 2 (1). La quantité d'acide lactique disparue est donnée par la différence entre les quantités d'acide lactique formées en anaérobiose et en aérobiose. La quantité d'acide lactique formée en aérobiose est déduite des valeurs d'oxygène consommé et de gaz carbonique formé, en supposant le quotient respiratoire du tissu égal à 1. L'oxygène de la respiration se porte soit sur une partie de l'acide lactique qui est oxydée, soit sur une quantité équivalente de glucides initiaux ou intermédiaires. Les quotients d'oxydation ou de MEYERHOF sont l'expression mathématique de l'action de la respiration sur la fermentation en aérobiose ; ils mesurent l'intensité de la réaction de PASTEUR. Cette intensité, d'après WARBURG, est la même pour tous les tissus animaux et même pour les tissus tumoraux ; MEYERHOF a étendu ces résultats aux levures.

(1) Comme il faut 3 molécules d'oxygène pour oxyder totalement une molécule d'acide lactique, il s'ensuit que les quotients des deux biochimistes allemands sont équivalents.

Les recherches effectuées par HILL ⁷⁰⁸⁻⁷¹⁰ sur l'organisme entier, après un exercice violent, ont montré que les quantités d'acide lactique disparaissant étaient de 5,2 à 5,6 fois plus grandes que la quantité d'oxygène consommée en surplus (extra-oxygène) pouvait le faire penser. HILL obtient donc aussi un quotient d'oxydation compris entre 5 et 6. Pourtant l'extra-oxygène pouvant être employé à d'autres objets qu'à l'oxydation de l'acide lactique, il semble d'après des travaux récents ¹⁰⁶⁷ que le quotient d'oxydation, dans les expériences de HILL, devrait être considéré comme égal à 10.

L'acide lactique introduit artificiellement dans l'organisme subit-il aussi comme l'acide lactique endogène la réaction de PASTEUR ? A cette importante question, les réponses ne sont pas univoques. Tandis que certains expérimentateurs ⁵⁻²⁹³ n'ont pas trouvé que la consommation d'oxygène augmentait après administration d'acide lactique ou de lactate au lapin, d'autres auteurs ³⁷⁰⁻¹⁹³ ont observé que la quantité d'extra-oxygène consommée correspondait à l'oxydation totale du $\frac{1}{4}$ ou du $\frac{1}{5}$ ^e de l'acide lactique disparu pendant l'expérience.

La valeur du quotient d'oxydation prouve qu'une partie seulement de l'acide lactique disparu (ou non apparu) en aérobiose a pu subir l'oxydation. Quelle est la destinée de la fraction non oxydée ? HILL ⁷⁰⁴ avait déjà émis l'idée que cette fraction se retransformait en l'un des corps qui lui avaient donné naissance. MEYERHOF, par l'étude des bilans de fermentation dans le muscle, parvint à démontrer le bien-fondé de cette manière de voir en précisant que l'acide lactique non oxydé se retrouvait dans le muscle intact quantitativement sous forme de glycogène. Tout se passe comme si l'oxydation d'une partie de l'acide lactique (ou de son équivalent en glucides) avait pour effet de rendre réversible la réaction de dégradation. Dans certains cas, la réversibilité se manifeste par une synthèse de glycogène à partir de l'acide lactique préalablement accumulé : à ce phénomène est réservé le nom de « *resynthèse* ». Qu'il y ait ou non véritablement resynthèse, la réaction de PASTEUR se traduit dans tous les cas par une action épargnante sur les glucides.

MÉCANISME DE L'OXYDATION.

La question de l'oxydation de l'acide lactique par les tissus animaux a été longtemps controversée, et en 1924 encore, GOTT-SCHALK ⁶⁰⁹ *bis* montrait que, si cette oxydation était possible, elle ne devait du moins avoir lieu que pour de petites quantités d'acide lactique. A l'heure actuelle, la possibilité pour les cellules animales d'oxyder l'acide lactique en acide pyruvique (comme le font les microorganismes ¹⁵⁰⁵) est solidement établie. L'oxydation est effectuée au moyen d'une *déshydrogénase lactique*. Cette déshydrogénase, particulièrement abondante dans les extraits de cœur, est constituée par un ferment proprement dit « apodéshydrase » et par un coferment (SZENT-GYÖRGYI ¹⁵⁵⁰⁻⁷⁹) « codéshydrase I » identique à la cozymase de v. EULER, qui est un nucléotide diphosphopyridinique ⁴⁵²⁻⁷⁹⁻⁴⁵⁷⁻¹⁰) (1). Le premier terme de l'oxydation de l'acide lactique est l'acide pyruvique ⁴⁵¹; les termes suivants seraient les acides succinique et formique, les acides fumarique, malique, et oxalacétique ¹⁷ dont l'oxydation régénérerait une molécule d'acide lactique sur deux soumises à l'oxydation ¹²¹⁴. A la phase anaérobie de la dégradation des glucides aboutissant à la formation d'acide lactique, peut donc succéder une phase aérobie, mais comme les termes intermédiaires de la fermentation lactique sont également oxydables on peut penser que l'oxydation porte aussi bien sur certains d'entre eux, comme l'acide pyruvique, l'acide phosphopyruvique ⁸¹⁷ ou un des acides triosephosphoriques ¹⁴²³, que sur l'acide lactique. Dans ces conditions l'acide lactique ne serait pas un intermédiaire obligatoire dans la dégradation aérobie des glucides. D'après SZENT-GYÖRGYI l'acide lactique ne se formerait qu'en anaérobiose dans les conditions où l'hydrogène libéré par les déshydrogénases pourrait se porter sur l'acide pyruvique, alors qu'en anaérobiose cet hydrogène se porterait sur l'acide oxalacétique ¹³²⁴.

(1) L'oxydation de l'acide lactique par la déshydrogénase lactique des tissus animaux a été étudiée par GREEN et BROSTEAUX ⁶¹⁴, GREEN, DEWAN et LELOIR ⁶¹⁵, GREEN et DEWAN ⁶¹⁶, DAS ³³³⁻³³⁴.

MÉCANISME DE LA RÉACTION DE PASTEUR.

Lorsque la réaction de PASTEUR aboutit à une resynthèse il semble que celle-ci se fasse en suivant le processus inverse de celui de la glycolyse. Nous verrons en effet à propos du muscle que la réversibilité de la plupart des réactions mises en jeu dans la glycolyse a pu être démontrée expérimentalement.

MEYERHOF a pensé pouvoir expliquer le mécanisme de la réaction de PASTEUR en admettant que l'énergie nécessaire à la resynthèse des glucides devait être fournie par l'oxydation d'une partie de l'acide lactique disparaissant. D'après la théorie de MEYERHOF la réaction de PASTEUR n'est donc pas la seule conséquence de la seule présence de l'oxygène, elle est le résultat de la respiration cellulaire ; et, de fait, les inhibiteurs de la respiration (tel l'acide cyanhydrique) inhibent la réaction de PASTEUR. Le plus souvent, l'énergie nécessaire à la resynthèse est fournie par la combustion de glucides ³⁶⁷ ou d'acide lactique et c'est en particulier le cas du muscle (MEYERHOF) ; mais dans certains tissus (nerf) ce sont les lipides qui font les frais de l'oxydation ⁵⁸²⁻⁷⁵¹.

Les conceptions de MEYERHOF ont été établies à propos de la réaction de PASTEUR dans le muscle ; HAHN ⁶⁵⁰ pourtant a trouvé parfois des quotients d'oxydation dont les valeurs étaient en dehors des limites assignées par MEYERHOF. Il semble que ce soit à tort que l'on ait voulu étendre les résultats de MEYERHOF aux autres tissus, et l'on a montré en particulier que la valeur de la pression d'oxygène influait sur la réaction de PASTEUR de divers tissus sans influencer sur la respiration ²¹¹⁻⁹³⁸. La théorie de MEYERHOF ne s'applique ni à la réaction de PASTEUR observée dans le cortex cérébral ³⁷⁷ ni à celle observée dans l'embryon de poulet ¹²¹⁹.

L'action des ions K^+ sur la réaction de PASTEUR (voir cerveau) a permis à DIXON ³⁷⁹⁻³⁸⁰ d'élaborer une intéressante théorie physicochimique de la réaction de PASTEUR : la perméabilité de la cellule est maxima en anaérobiose, de telle sorte que le sucre étant complètement accessible aux enzymes, la vitesse de formation de l'acide lactique est maxima. L'oxygène agirait sur la perméabilité cellulaire de façon à limiter la vitesse à laquelle le glucose peut atteindre les enzymes cellulaires ; le sucre

n'atteignant que lentement l'enzyme, il ne se forme pas de lactate, ou il s'en forme à une vitesse inférieure à sa vitesse d'oxydation.

Pour LIPMANN⁹⁸⁶, la réaction de PASTEUR serait la conséquence de l'oxydation du ferment glycolytique par le ferment respiratoire autoxydable (1^{er} ferment respiratoire de WARBURG).

Le glutathion pourrait jouer un rôle dans la réaction de PASTEUR ; sous sa forme réduite il augmenterait la glycolyse aérobie des tumeurs²¹¹ mais le fait n'a pu être confirmé⁶⁹. Sous sa forme disulfure, le glutathion inhibe la glycolyse anaérobie⁵⁷². GEIGER⁵⁷² pense que le glutathion pourrait oxyder réversiblement le ferment glycolytique suivant la conception de LIPMANN (ci-dessus). Par ailleurs, le glutathion se comporte, dans certains cas, comme un coferment de la glycolyse lactique du glucose⁵⁷². Il est aussi le coferment de la glyoxalase qui transforme le méthylglyoxal en acide lactique¹⁰¹⁰. En aérobiose, l'oxydation du glutathion priverait le ferment glycolytique de son coferment, ce qui peut expliquer l'inhibition de la fermentation lactique, c'est-à-dire l'effet PASTEUR⁵⁷².

Les inhibiteurs de la réaction de PASTEUR peuvent être des inhibiteurs de la respiration (tel l'acide cyanhydrique) ou des corps qui agissent spécifiquement sur la réaction : cyanure d'éthyle, guanidine, arginine, glutathion réduit ; il n'est pas sûr que ces inhibiteurs agissent sur tous les tissus, le cyanure d'éthyle, en particulier, n'inhibe pas la glycogénolyse dans le muscle.

L'oxyde de carbone n'inhibe totalement la réaction de PASTEUR qu'à l'obscurité⁹⁴⁰.

Pour certains auteurs, la réaction de PASTEUR serait catalysée par le fer⁸⁹¹.



DEUXIÈME PARTIE

Exposé des méthodes de dosage de l'acide lactique en biochimie.

La formule de l'acide lactique $\text{CH}^3\text{—CHOH—COOH}$ rend compte des procédés qui ont pu être employés pour son dosage. La fonction acide permet un dosage par alcalimétrie ou par gazométrie ; elle permet aussi un dosage gravimétrique des sels insolubles. La présence d'un atome de carbone asymétrique permet un dosage polarimétrique ¹⁷¹⁵. La fonction alcool secondaire en α par rapport à la fonction acide permet l'oxydation de l'acide lactique en aldéhyde acétique ou même en acide acétique, ce qui est la base de nombreuses méthodes de détermination.

Le dosage de l'acide lactique, simple lorsqu'il s'agit de déterminations pures, se heurte à de grosses difficultés dès qu'il s'agit d'effectuer des dosages dans les milieux biologiques. Ces difficultés tiennent à des causes très diverses, et leur ignorance ou leur méconnaissance a conduit fréquemment à des dosages erronés dont les résultats encombrant la littérature. En premier lieu, l'acide lactique existe dans les milieux biologiques à des concentrations faibles (de l'ordre du dix-millième), et les variations du taux d'acide lactique qu'il s'agira de déterminer sont faibles aussi. En second lieu, le prélèvement des tissus peut provoquer des phénomènes glycolytiques précoces et intenses qui libèrent des quantités d'acide lactique considérables au regard des quantités préexistantes. En troisième lieu, l'acide lactique est accompagné dans les milieux biologiques de substances qui gênent son dosage et dont l'élimination préalable est laborieuse. Enfin, l'acide lactique ne peut être commodément dosé, jusqu'à présent, que par des procédés non spécifiques ; cela est si vrai,

qu'il est nécessaire d'associer le dosage à une recherche qualitative et mieux encore à l'isolement d'un dérivé caractéristique.

Les difficultés du dosage de l'acide lactique dans les milieux biologiques étant signalées, voyons comment elles ont pu être surmontées.

A la dilution élevée de l'acide lactique, il n'est point de remède ; il a fallu élaborer des microméthodes, tout au plus peut-on recourir dans certains cas à un enrichissement par extraction (urine). Certaines précautions observées au moment du prélèvement évitent les phénomènes glycolytiques. Les substances gênantes sont éliminées par un traitement préalable.

I. — Prélèvement. Traitement préalable.

La formation d'acide lactique au moment du prélèvement peut être facilement évitée lorsqu'il s'agit du sang ; il suffit de recueillir celui-ci sur un anti-glycolytique tel que les fluorures de sodium ⁴⁵⁷ ou d'ammonium ¹⁵²⁷. Les transsudats et exsudats, le liquide céphalo-rachidien, doivent également être recueillis sur fluorure, car ils peuvent contenir des éléments cellulaires, cause de glycolyse lactique. Le prélèvement de l'urine ne nécessite de précaution particulière que dans le cas où elle contient du sucre qu'une fermentation bactérienne pourrait transformer en acide lactique.

L'empêchement de la glycolyse au cours du prélèvement des organes est beaucoup plus difficile à réaliser, car les conditions mêmes du prélèvement (traumatismes, durée, température) sont des facteurs générateurs de glycolyse. FLETCHER et HOPKINS ⁴⁹⁵ ont les premiers édicté les règles devant présider au prélèvement des organes (muscles) en vue du dosage de l'acide lactique. HIRSCH-KAUFFMANN a proposé d'éviter la glycolyse des tissus en les projetant dans l'air liquide aussitôt après le prélèvement. D'excellents résultats sont obtenus par le procédé de fixation de DAVENPORT et DAVENPORT ³⁸⁹ qui consiste à congeler l'organe *in situ* par la neige carbonique après anesthésie de l'animal à l'amytal.

L'élimination des substances perturbatrices des dosages se fait généralement en deux étapes : une déprotéidisation et une élimination des glucides.

La déprotéidisation peut s'effectuer : *a*) par le procédé de SCHENK au chlorure mercurique en présence d'acide chlorhydrique ⁹²⁸⁻⁷³⁵ ; *b*) par le procédé de FOLIN et WU, à l'acide tungstique (CLAUSEN ²⁵²) qui est le plus employé pour les dosages dans le sang par titrimétrie ; *c*) par l'acide métaphosphorique naissant formé par action de l'acide sulfurique sur le métaphosphate de sodium (CHELLE ²⁴³) ou par l'acide métaphosphorique lui-même (1) (MENDEL et GOLDSCHIEDER ¹¹²²), procédé surtout employé pour les dosages colorimétriques ; *d*) enfin, par des procédés divers (2), tels l'acide sulfurique et le sulfate de sodium ¹²⁹¹, ou le sulfate de cuivre et la soude ⁵³⁰. Le nitrate mercurique acide (réactif de PATEIN) utilisé jadis ¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁹ ne peut être employé que dans des conditions de pH bien déterminées ¹⁴⁰⁷ ; l'acide trichloracétique conduit à des résultats erronés par défaut ¹¹⁵⁰. D'après ORSKOV ¹²⁹¹ les divers agents employés à la déprotéidisation du sang conduiraient à des pertes en acide lactique, qui pourraient atteindre 17 % par la méthode de FOLIN et WU, et seraient réduites à 4 % par l'emploi du procédé que l'auteur préconise ¹²⁹¹ : ces assertions n'ont pas été contrôlées et semblent incompatibles avec les chiffres justificatifs que l'on trouve dans la littérature. Les pertes ne paraissent pas dues, du moins pour le procédé de SCHENK, à une répartition inégale de l'acide lactique dans le coagulum et dans le défécât, car HIRSCHKAUFFMANN ⁷³⁵ a montré que dans ce cas les teneurs en acide lactique du coagulum et du défécât étaient identiques.

La séparation de l'acide lactique d'avec les substances glucidiques peut se faire de deux façons : soit par extraction de l'acide lactique, soit par précipitation des substances gênantes au moyen du procédé de VAN SLYKE. Ce procédé, appliqué en vue du dosage de l'acétone dans le sang, consiste à entraîner les glucides dans le précipité que fournit le sulfate de cuivre (3) lorsqu'on le mélange à la chaux (4). Préconisé dès 1920 par HARROP ⁶⁶⁷ pour le dosage de l'acide lactique dans le sang, il a été adopté par CLAUSEN ²⁵² et utilisé depuis lors pour le dosage

(1) L'acide libre est de mauvaise conservation, pourtant son emploi se justifie, car la défécation est meilleure ⁹⁰⁵.

(2) Autres procédés de déprotéidisation ¹⁴²⁴⁻⁸⁰⁸⁻⁶⁶⁷⁻¹⁶³⁰.

(3) Ou le sulfate de zinc (ERNST et TRUKA ⁴⁴⁹).

(4) Ou à la soude (MASSOBRIO et MICHAÏLOFF ¹⁰⁸²).

dans les organes (MEYERHOF ¹¹³¹, HIRSCH-KAUFFMANN ⁷³⁵). La séparation de l'acide lactique par extraction (1) au moyen d'étherest employée depuis longtemps; CLAUSEN ²⁵² l'a conservée pour le dosage de l'acide lactique dans l'urine, car il peut exister dans ce liquide des substances gênantes que le procédé de VAN SLYKE n'élimine qu'incomplètement ¹⁶⁵⁶; ORSKOV ¹²⁹¹ préconise l'extraction étherée pour le dosage de l'acide lactique dans tous les milieux biologiques. L'extraction par l'alcool amylique (OHLSON) a été utilisé en 1920 par MEYERHOF ¹¹²⁶ pour le dosage dans les muscles; cet auteur ¹¹³⁴ a continué à l'employer pour le dosage de l'acide lactique dans les milieux de culture microbiologiques, dans lesquels le procédé de VAN SLYKE se révélerait insuffisant.

Ce double traitement : déprotéidisation, élimination des glucides n'est pas toujours nécessaire. D'après COOK et HURST ²⁸⁷ le sang déprotéidisé suivant FOLIN-WU pourrait être utilisé directement ⁸⁰⁴⁻¹²²³ pour le dosage titrimétrique de l'acide lactique selon FRIEDEMANN et KENDALL ²⁸⁷. Inversement, les liquides faiblement albumineux tels que le liquide céphalo-rachidien ou les transsudats, peuvent être déféqués par le procédé de VAN SLYKE sans désalbumination préalable ⁵⁹⁸⁻⁶⁸. LOISELEUR et MOREL ¹⁰¹⁹ ont appliqué le procédé de VAN SLYKE au plasma sanguin, de telle sorte que la déprotéidisation se fait en même temps que la déglucidisation.

II. — Dosage proprement dit.

Nous diviserons les méthodes de dosage de l'acide lactique dans les milieux biologiques en méthodes : 1^o gravimétriques 2^o titrimétriques; 3^o colorimétriques; 4^o gazométriques. Nous indiquerons en dernier lieu des méthodes qui ne s'appliquent qu'à la détermination de l'acide lactique naissant.

(3) Divers procédés d'extraction ont été préconisés : simple agitation avec le solvant en opérant par épuisements successifs ¹¹²⁶, épuisement dans les appareils rotatoires de LINDT ⁷⁸⁰ ou de WIDMARK ¹²⁹¹, épuisement à chaud, dans l'appareil de CLAUSEN ¹⁶⁰⁰⁻⁹²², épuisement dans les appareils de SOXHLET ⁶⁸ ou de KUMAGAWA ¹⁵⁷⁸ ou encore de PARTHEIL ROSE ¹⁶⁹⁵.

A. MÉTHODES GRAVIMÉTRIQUES.

L'acide lactique est transformé en lactate de zinc $(C^3H^5O^3)^2 Zn$, $2 H^2O$, légèrement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool à froid, perdant son eau de cristallisation à $100-105^{\circ}$ ¹⁶⁹⁸.

Cette méthode ⁴⁹⁴⁻¹⁷⁰⁵ est plutôt une méthode de caractérisation que de dosage, car les pertes en lactate sont difficiles à éviter lors de la purification, et d'autre part, la pesée, ou même la micropesée, nécessiterait des prises d'essai élevées.

L'acide lactique pourrait également être isolé à l'état de complexe ferrico-sodique (HOFMANN ⁷⁴¹) ; ce complexe blanc-verdâtre s'obtient par chauffage prolongé au bain-marie d'un mélange du liquide à examiner, de chlorure ferrique et de carbonate de sodium.

B. MÉTHODES TITRIMÉTRIQUES.

Le dosage alcalimétrique ne peut s'appliquer qu'à l'acide libre ; il n'offre pas de possibilité d'emploi dans des dosages biologiques. Les méthodes titrimétriques utilisables peuvent être ramenées à 2 types : transformation de l'acide lactique, par voie oxydative ou non, en acétaldéhyde et dosage de celui-ci ; oxydation de l'acide lactique et dosage de l'excès d'agent oxydant.

a) *Transformation en aldéhyde et titrimétrie de l'aldéhyde formé.*

— La transformation quantitative peut se faire par action de l'acide sulfurique à chaud ³⁴⁹⁻³⁵⁰⁻¹⁴²³⁻²⁵²⁻⁸⁰ suivant l'équation : $CH^3 CHOH COOH \rightarrow CH^3 CHO + CO + H^2O$, ou aussi par oxydation : $CH^3 CHOH COOH + O \rightarrow CH^3 CHO + CO^2 + H^2O$, sous l'influence d'un agent oxydant qui peut être O^2Mn ¹⁴³⁻⁵¹⁵⁻¹¹⁸⁶ ou MnO^4K en milieu acide ⁷⁹¹⁻⁵³⁴⁻²⁵² (1) et en présence de sulfate de manganèse ⁹⁵²⁻⁵¹⁵⁻⁵¹⁶⁻⁵¹⁷. De toutes façons l'aldéhyde doit être éliminé, dès sa formation, hors du milieu réactionnel, ce qu'on réalise : 1^o par distillation simple, à la pression atmosphérique ⁵³⁴⁻¹³¹³⁻¹⁰²⁵⁻¹¹³¹⁻⁷³⁵⁻⁴²⁰⁻²⁸²⁻⁹⁵²⁻⁵¹⁶, ou dans le vide ¹⁶³⁻⁷³² ; 2^o par l'entraînement au moyen d'un courant d'air ⁷⁹¹⁻²⁵²⁻¹⁸⁰⁻

(1) En milieu alcalin le permanganate transforme l'acide lactique en acide oxalique ; celui-ci peut être isolé et dosé ¹⁶⁰³.

1676-978-979-529-1671, de CO^2 1578-1097, ou encore de vapeur d'eau ¹⁶⁴ (tous ces procédés ne semblant pas présenter d'avantage sur la distillation simple).

L'aldéhyde formé est condensé avec les vapeurs qui distillent et recueilli dans une solution capable de fixer la fonction aldéhyde.

Le dosage porte, soit sur l'excès de réactif fixateur, soit sur l'un des produits qui résultent de la fixation de l'aldéhyde. FÜRTH et CHARNASS ⁵³⁴ fixent l'aldéhyde dans du bisulfite de sodium dont ils déterminent l'excès par iodométrie suivant RIPPER. CLAUSEN ²⁵² a avantageusement modifié cette méthode en dosant le bisulfite combiné à l'aldéhyde ; l'excès de bisulfite est d'abord oxydé par l'iode en milieu neutre, puis la combinaison bisulfitique est décomposée par action du bicarbonate de sodium, et le bisulfite libéré est titré par une solution diluée d'iode, ou mieux encore oxydé par un excès d'iode, lui-même titré en retour par l'hyposulfite ¹¹⁸⁶⁻⁵³⁰⁻¹³¹¹. Des fixateurs des aldéhydes, autres que le bisulfite, ont été également préconisés : BELLET ¹⁰⁹ emploie le nitrate d'argent ammoniacal et dose l'excès d'argent par la méthode de CHARPENTIER-VOLHARD ; LEONE et TAFURI ⁹⁵⁷ utilisent le chlorhydrate d'hydroxylamine et dosent l'acide chlorhydrique libéré ; BOURDEAU ¹⁶³ emploie le réactif de NESSLER et dose le mercure réduit par iodométrie ; GREENBERG ⁶¹⁸ envoie les vapeurs d'aldéhyde sur de l'acide iodique fortement chauffé, et dose l'iode libéré après l'avoir recueilli dans une solution d'iodure. BOAS ¹⁴³, puis JERUSALEM ⁷⁹¹ avaient proposé de doser l'aldéhyde par transformation en iodoforme, sous l'action de l'iode en milieu alcalin, et détermination de l'excès d'iode ; FÜRTH et CHARNASS ⁵³⁴ ont montré que cette méthode n'était pas quantitative, défaut que des modifications de technique paraissent avoir corrigé ¹⁴⁸⁴⁻⁴¹².

b) *Oxydation de l'acide lactique et dosage de l'excès d'oxydant.* — L'acide lactique, porté à ébullition avec une solution sulfurique de bichromate de potassium, est oxydé en acide acétique $\text{CH}^3 \text{CHOH COOH} + \text{O}^2 \rightarrow \text{CH}^3 \text{COOH} + \text{CO}^2 + \text{H}^2\text{O}$. Le dosage iodométrique de l'excès de bichromate permet une détermination correcte de l'acide lactique ¹³⁰³⁻⁶⁶² que JERVELL ⁷⁹²⁻⁷⁹⁵ a appliquée aux milieux biologiques (1).

(1) M. POLONOVSKI emploie la même méthode pour la détermination de

C. MÉTHODES COLORIMÉTRIQUES.

L'acide lactique, comme tous les acides-alcool, fournit avec le chlorure ferrique une coloration jaune (BERG), qui a pu être utilisée pour son dosage dans le sang ⁴⁴⁹. Dans le suc gastrique, la réaction peut être perturbée par les sulfocyanates et devrait être faite en présence de chlorure mercurique ³¹⁹. L'addition de phénol au réactif de BERG (UFFELMANN) diminue la sensibilité de la réaction sans augmenter sa spécificité.

Les autres dosages colorimétriques de l'acide lactique utilisent sa transformation préalable en aldéhyde. Dès 1909, DENIGÈS ³⁵⁰ montra que l'action de l'acide sulfurique concentré sur l'acide lactique était assez régulière pour que, sans distillation préalable, le dosage de l'aldéhyde formé permette de déterminer l'acide lactique initial ; DENIGÈS proposait de doser colorimétriquement l'aldéhyde par action de la codéine ou du gaïacol, réactions qui furent reprises depuis lors ²⁴³⁻⁶⁶⁷⁻¹¹⁷⁴. MENDEL et GOLDSCHIEDER ¹¹²² remplacèrent le gaïacol par le vératrol, DISCHE et LASZLO ³⁷⁴ employèrent l'hydroquinol. La recoloration de la fuchsine bisulfitée sous l'influence de l'aldéhyde a été utilisée dès 1909 par RYFFEL ¹⁴²³ pour le dosage de l'acide lactique, mais en séparant, par distillation, l'aldéhyde du milieu réactionnel.

Voici quelques réactions colorées de l'acétaldéhyde qui ont été appliquées à la caractérisation ou au dosage de l'acide lactique après transformation en aldéhyde ; ces réactions ne présentent pas d'avantages sur les méthodes décrites ci-dessus et leur emploi pour le dosage a même pu prêter à certaines critiques ³⁷⁴.

1° Réaction de HOPKINS ⁴⁹⁵ : le thiophène agissant sur l'acide lactique en présence de l'acide sulfurique donne une coloration rouge cerise.

2° Réactions colorées de l'aldéhyde acétique avec les phénols : résorcinol et pyrocatechol ¹⁷⁷⁻⁴¹⁰, phloroglucinol ¹⁷⁷, α -naphthol ²⁴³⁻⁴¹⁰.

3° Réaction de SIMON et LEWIN : le nitroprussiate de sodium, en présence de pipéridine, donne une coloration bleue (HERZOG ⁶⁹⁸).

l'indice chromique résiduel, mais l'acide lactique n'entre que pour une faible part dans la valeur de cet indice ¹³⁵⁵⁻¹³⁵⁶.

4° Coloration rouge fournie par l'acide diazobenzènesulfonique en présence de phénylhydrazine (PITTARELLI ¹³⁵²).

Les méthodes colorimétriques sont moins sensibles que les titrimétriques (limite inférieure 5 mg. %) ; elles offrent pourtant l'avantage de la rapidité, appréciable surtout dans les dosages en série. Parmi elles, les plus utilisées sont celles basées sur l'emploi du vératrol et de l'hydroquinol. Dans la méthode au vératrol ¹¹²²⁻¹¹¹¹⁻¹¹¹²⁻¹⁶¹⁹, il est nécessaire d'employer un acide sulfurique spécial (KAHLBAUM) pour la transformation de l'acide lactique en aldéhyde ; pourtant un acide convenable pourrait être obtenu au laboratoire par distillation dans le vide de l'acide pur au moyen d'un appareil spécial ³⁵³ ; l'acide sulfurique de MERCK donne une coloration plus pâle si l'on emploie la solution de vératrol à 0,125 % ¹²⁶⁰ indiquée par MENDEL et GOLDSCHIEDER, mais cet acide pourrait être utilisé avec succès s'il est fait usage d'une solution de vératrol plus concentrée (solution à 1 % ⁹⁰⁵, solution à 20 % ⁵²⁸). Les techniques divergent encore sur d'autres points : durée de chauffe pour la transformation de l'acide lactique ¹⁸², température à laquelle doit se faire la réaction colorée ¹²⁶⁰⁻¹²⁶¹, moment de la lecture colorimétrique ¹²⁶⁰⁻⁷⁷². La colorimétrie peut s'effectuer avec l'appareil d'AUTENRIETH ¹¹²², en prenant pour étalon une solution de fuchsine phéniquée additionnée d'orangé G ; on peut aussi se servir du photomètre de PULFRICH ⁹⁰⁵.

Au total, les diverses techniques proposées semblent chercher à pallier à deux défauts graves de la méthode au vératrol : trop grande sensibilité du vératrol aux substances organiques étrangères et non proportionnalité absolue des colorations aux concentrations.

DISCHE et LASZLO ³⁷⁴ ont substitué l'hydroquinol au vératrol ; l'hydroquinol est en effet beaucoup moins sensible que le vératrol aux substances organiques étrangères pouvant subsister dans le milieu après la double défécation. Pourtant, la coloration que fournit l'aldéhyde acétique avec l'hydroquinol n'est pas proportionnelle à la concentration, aussi est-il nécessaire, et c'est là l'inconvénient majeur de la méthode, d'amener l'étalon et le dosage à égalité de teinte par dilution (emploi du comparateur de WALPOLE) ; il est facile d'obvier à cela en construisant une fois pour toutes une courbe des colorations en fonction des con-

centrations avec les réactifs utilisés, ce qui permet l'emploi du colorimètre de DUBOSCQ ²⁰ ou du photomètre de PULFRICH ⁹⁰⁵.

D. MÉTHODES GAZOMÉTRIQUES.

Ces méthodes peu spécifiques ne semblent présenter qu'un intérêt minime. En 1915, MEISSNER ¹¹⁰⁹ ainsi que SCHNEYER ¹⁴⁷¹ ont dosé volumétriquement l'oxyde de carbone, résultant de l'attaque de l'acide lactique par l'acide sulfurique, suivant un principe donné par HÜBNER ⁷⁶⁵ (1903); la méthode a été critiquée par MAYER ¹⁰⁹⁸. En 1927, BAUMBERGER et FIELD ¹⁰⁴ ont indiqué que le dosage manométrique, dans l'appareil de VAN SLYKE, du gaz carbonique formé par oxydation permanganique de l'acide lactique conduisait à des résultats corrects, et en 1931 AVERY et HASTINGS ⁶¹ ont appliqué cette méthode au matériel biologique; les valeurs obtenues sont entachées d'une erreur par excès, à laquelle on peut obvier, par l'emploi de coefficients correctifs dépendant du milieu biologique.

E. MÉTHODES DE DOSAGE DE L'ACIDE LACTIQUE NAISSANT.

La plus importante des méthodes de ce groupe en raison des résultats auxquels elle a conduit est celle de WARBURG ¹⁶⁴³⁻¹⁶⁴⁵⁻¹⁶⁴⁷⁻⁹⁰⁰⁻³⁸¹⁻¹⁸¹, qui consiste à déterminer la quantité d'un acide (que l'analyse chimique aura révélé être de l'acide lactique) formé par les éléments cellulaires dans des conditions déterminées. Les cellules à étudier sont mises en suspension dans du liquide de RINGER, contenu dans une « cellule respiratoire » (Atmungstrog) reliée à un manomètre différentiel de BARCROFT. Les acides (acide lactique) qui se forment sous l'influence de la vie cellulaire décomposent le bicarbonate que contient le liquide de RINGER et la pression du CO² dégagé permet leur évaluation. BLANCHETIÈRE ¹³⁹ a employé un dispositif simple pour effectuer le dosage pondéral de CO² formé, à l'état de carbonate de baryum.

Dans le cas où l'acide lactique se forme dans le sang, on a pu s'adresser à divers procédés de détermination de l'acide lactique naissant, qui reposent, soit sur les modifications de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine ¹⁶²² ou sur celles de la réserve

alcaline ⁸⁵⁻⁸⁶. Ce type de méthodes n'est pas non plus spécifique de l'acide lactique, et il faut d'abord s'assurer que les variations observées sont bien le fait exclusif de cet acide.

Il ne faut citer que pour mémoire le procédé néphélométrique simpliste suivant : le milieu où l'acide lactique se formera est additionné d'une suspension d'oxyde de zinc ; la turbidité du milieu diminue sous l'action dissolvante de l'acide qui se forme, phénomène qui serait susceptible de mesure ²⁴⁶.

III. — Application aux produits biologiques.

La multiplicité des méthodes de dosage de l'acide lactique et de leurs modifications nous incite à indiquer celles de ces méthodes qui sont le plus fréquemment employées et qui paraissent les plus fidèles.

Pour le *sang*, les *transsudats* et les *exsudats*, le *liquide céphalo-rachidien*, on emploie de préférence les techniques titrimétriques dérivées de la méthode de FÜRTH-CHARNASS (après défécation suivant FOLIN, et suivant VAN SLYKE) ou les méthodes colorimétriques de MENDEL et GOLDSCHIEDER, ou de DISCHE et LASZLO ³⁷⁴, après défécation métaphosphorique, et suivant VAN SLYKE.

Pour les *organes*, la déprotéidisation se fait de préférence suivant SCHENK, la déglucidation suivant VAN SLYKE, et le dosage par la méthode de FÜRTH et CHARNASS.

La technique de MENDEL et GOLDSCHIEDER a parfois été appliquée au dosage de l'acide lactique dans les organes (HANSEN, RIESSER et NAGAYA ⁶⁶⁰), mais cette application est sujette à critique ¹⁰⁸³.

Pour l'*urine*, les méthodes colorimétriques ont parfois été employées ¹³⁵⁴, mais le plus souvent on a recours à la méthode d'oxydation permanganique associée à la défécation de VAN SLYKE ou à l'extraction par un solvant approprié ⁷⁸⁰⁻³³²⁻²⁵²⁻¹⁶⁵⁶⁻¹¹⁶⁵⁻¹⁰⁹⁰.

PITTMANN et OLMSTEDT ¹³⁵³ ont appliqué la méthode de FRIEDEMANN, COTONIO et SHAFFER au dosage dans les *fèces*.

Pour le *suc gastrique*, on a souvent recours à des procédés colorimétriques dérivés de la réaction d'UFFELMAN, mais la méthode de HARROP et celle de FRIEDEMANN, COTONIO et SHAFER ont également été appliquées ¹¹¹⁷⁻¹²⁶³.

La méthode d'oxydation permanganique s'applique aussi au dosage de l'acide lactique dans le *lait*. La défécation peut être faite par le procédé de SOMOGYI ⁵¹⁶.

Enfin, nous rappellerons que la méthode de WARBURG a surtout été appliquée aux déterminations concernant le métabolisme cellulaire, mesuré le plus souvent sur des coupes de tissus.

Bien que les méthodes colorimétriques présentent l'avantage de la simplicité et de la rapidité, il semble qu'il faille leur préférer les méthodes titrimétriques pour les dosages précis. Nous avons, dans nos recherches sur la lacticémie, toujours fait emploi de la méthode de FRIEDEMANN et GRAESER ⁵¹⁶. Nous allons l'indiquer en y ajoutant quelques remarques personnelles.

IV. — Technique du dosage de l'acide lactique dans le sang.

(Méthode de Friedemann et Graeser légèrement modifiée).

Réactifs nécessaires.

1. Tungstate de sodium à 10 %.
2. Acide sulfurique 0,66 N.
3. Sulfate de cuivre à 20 %.
4. Lait de chaux à 10 % en OCa.
5. Permanganate de potassium N/200 environ.
6. Réactif phospho-manganeux, préparé en faisant dissoudre 100 gr. de sulfate de manganèse cristallisé dans 500 cm³ d'eau chaude et en ajoutant 25 cm³ d'acide phosphorique à 85 % ou à 60° Bé. Refroidir et compléter à 1 litre.
7. Poudre de talc.
8. Bisulfite de sodium à 1 %.
9. Empois d'amidon d'arrow-root à 1 % : délayer 5 gr. d'amidon d'arrow-root dans 10-20 cm³ d'eau et verser dans 500 cm³ d'eau bouillante. Faire bouillir 15 minutes et conserver à la glacière.
10. Solution concentrée d'iode à 2 % : iode 20 gr., iodure de potassium 40 gr., eau distillée q. s. p. 1 litre.
11. Solution d'iode N/200 (exactement titrée) obtenue par dilution de la solution N/10 avec une solution d'iodure de potassium à 2,5 % dans l'eau distillée bouillie.

12. Hyposulfite de sodium N/10 environ.

13. Bicarbonate de sodium pur.

14. Carbonate de sodium anhydre en solution à 10 %.

Prélèvement du sang. — Le sang est prélevé sans stase par ponction veineuse au pli du coude, dans une seringue lubrifiée avec de l'huile de vaseline contenant en suspension du fluorure de sodium. La peau doit être aseptisée avec de l'éther, de préférence à l'alcool dont des traces entraînées dans la seringue pourraient constituer une cause d'erreur. Le sang est reçu dans un récipient contenant du fluorure de sodium. Il faut, si l'on veut faire les dosages en double, un minimum de 3 cm³ de sang.

Déprotéidisation (selon FOLIN-WU). — Dans un ballon de 50-100 cm³ verser successivement :

Eau distillée	21 cm ³
Sang fluoré	3 cm ³

après hémolyse, ajouter :

Tungstate de sodium	3 cm ³
---------------------------	-------------------

puis goutte à goutte :

Acide sulfurique 0,66 N	3 cm ³
-------------------------------	-------------------

Le ballon est agité vigoureusement jusqu'à ce que l'on perçoive un tintement métallique analogue à celui que donnerait du mercure agité de même façon. Le contenu du ballon prend une coloration brun-grisâtre, il ne doit pas rester coloré en rouge. Le mélange est centrifugé.

Entraînement des glucides. — Le liquide clair surnageant est prélevé ; la quantité en est assez importante pour qu'on puisse faire en double toutes les opérations qui suivent.

Dans un tube à centrifuger on verse dans l'ordre :

Défécât	10 cm ³
Sulfate de cuivre 20 %	1 cm ³
Eau distillée	12 cm ³

puis goutte à goutte, en agitant :

Lait de chaux	2 cm ³
---------------------	-------------------

Laisser reposer 1/2 heure, et centrifuger ; le liquide clair est soumis à l'oxydation.

Oxydation et distillation. — L'opération se fait dans l'appareil, entièrement en verre, dont le schéma est ci-contre. Cet appareil est constitué par un matras de 200 cm³ s'adaptant par

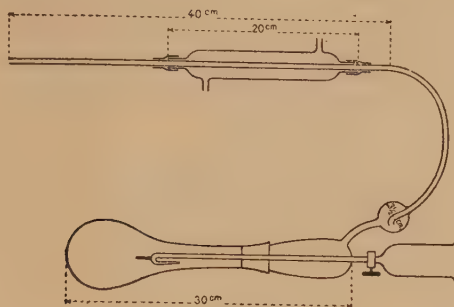


FIG. 1.

un rodage à un tube entonnoir de forme spéciale et à un tube à dégagement traversant un réfrigérant.

Verser successivement dans le matras de l'appareil :

Réactif phospho-manganeux	5 cm ³
Défécant	20 cm ³
Talc	1 pincée
Eau.....q. s. p.	50 cm ³

Porter rapidement à l'ébullition. Laisser distiller 5 minutes environ sans recueillir de distillat, afin d'éliminer des substances (de nature aldéhydrique en particulier), qui pourraient fausser les résultats. Adapter ensuite à l'extrémité inférieure du réfrigérant un ballon contenant 10 cm³ de la solution de bisulfite à 1 % (1). L'extrémité du réfrigérant plonge dans le liquide. Commencer à ce moment l'affusion du permanganate, contenu dans l'entonnoir à robinet qui surmonte le matras. L'affusion doit être faite goutte à goutte jusqu'à la fin de l'opération marquée par la coloration brun-foncé, presque noire que prend le contenu du matras. La vitesse d'affusion est réglée de telle façon que l'opération soit terminée en 15 à 20 minutes. La quantité totale de permanganate employée est généralement comprise entre 50 et 80 cm³.

(1) On peut avoir intérêt à utiliser une solution tamponnée à pH 7 ; c'est à pH 7 que la vitesse de combinaison est maxima ⁷⁸⁹.

Il faut distiller encore quelques minutes pour purger l'appareil de toutes les vapeurs d'aldéhyde acétique qu'il peut contenir ; le ballon récepteur contenant le bisulfite est alors abaissé, mais il n'est enlevé qu'après 5 minutes de distillation supplémentaire destinée à rincer intérieurement l'extrémité du réfrigérant. L'extérieur est rincé à l'aide d'un jet de pissette. Le ballon est alors placé dans un cristalliseur rempli d'un mélange d'eau et de glace.

Dosage. — Le dosage proprement dit est précédé de l'oxydation en milieu neutre (1), au moyen de la solution d'iode concentrée, de l'excès de bisulfite. L'iode est ajouté à la burette jusqu'à légère coloration jaune. Le mélange est décoloré par addition d'une ou plusieurs gouttes d'hyposulfite N/10 environ, puis après addition d'empois d'amidon et d'une pincée de talc, la solution titrée d'iode N/200 est ajoutée jusqu'à coloration bleue. Le talc rendant le liquide opalescent permet de mieux apprécier le virage. Celui-ci est encore plus net si l'on a soin d'ajouter un peu de talc à l'eau contenue dans le cristalliseur. Le milieu est alcalinisé par addition de 1 gr. de bicarbonate de sodium ; la combinaison aldéhyde-bisulfite est décomposée et, sous l'influence du bisulfite libéré, le liquide se décolore. Le bisulfite libéré est titré au moyen de l'iode N/200. A chaque addition d'iode le liquide bleuit, mais se décolore d'abord rapidement, puis lentement ; à ce moment on ajoute 1 cm³ de la solution de carbonate de sodium, et l'on continue l'addition d'iode jusqu'à coloration bleue, persistant malgré l'addition d'un nouveau centimètre cube de solution de carbonate de sodium.

Calcul. — Le nombre de centimètres cubes d'iode N/200 utilisés multiplié par 0,225 donne le nombre de milligrammes d'acide lactique contenu dans les 20 cm³ soumis à la distillation. La lacticémie exprimée en centigrammes par litre de sang s'obtient en multipliant le nombre de centimètres cubes d'iode N/200 par 28,125. Il est nécessaire d'effectuer un dosage à blanc dont la valeur (0,08 cm³ environ) doit être retranchée du nombre de centimètres cubes d'iode trouvé.

(1) Ou mieux en milieu acide, car la combinaison aldéhyde-bisulfite est beaucoup plus stable lorsque le pH est nettement inférieur à 7 ^{78a}.

TROISIÈME PARTIE

Analyse du métabolisme lactique dans les conditions physiologiques et expérimentales.

CHAPITRE I

SANG

Il existe de l'acide lactique dans le sang et il en existe une quantité suffisamment constante pour qu'on soit en droit de parler d'une lacticémie (1) « basale » et d'en étudier les variations naturelles. C'est ce que nous ferons dans la première partie de ce chapitre. La lacticémie basale est la résultante de deux ordres de phénomènes, dont les uns enrichissent le sang en acide lactique et les autres l'appauvrissent. Normalement, la source de l'acide lactique sanguin peut résider dans le sang même, du fait de la glycolyse du sang que nous étudierons en détail. Mais la lacticémie est aussi conditionnée par des facteurs extrinsèques, et les organes que le sang irrigue peuvent lui emprunter de l'acide lactique ou lui en fournir ; ces facteurs extrinsèques ne peuvent être étudiés que dans les chapitres consacrés au métabolisme lactique des divers organes. Par contre, nous envisagerons dans la dernière partie de ce chapitre les variations de la lacticémie sous l'influence de certains facteurs généraux tels que le besoin d'oxygène, le travail musculaire, etc.

(1) Nous préférons le terme « lacticémie » à ceux de « lactacidémie » ou d'« acido-lactémie » car il ne préjuge pas de la forme, libre ou salifiée, sous laquelle l'acide lactique se trouve dans le sang.

I. — La lacticémie basale.

A. EXISTENCE ET TAUX DE L'ACIDE LACTIQUE DANS LE SANG.

Les recherches d'ENDERLIN ⁴⁴³ (1843) et même celles de MEYER ¹¹²⁴ (1883) avaient conclu à l'absence d'acide lactique dans le sang normal. Cependant dès 1877, SPIRO ¹⁵²⁵ avait mis en évidence la présence d'acide lactique dans le sang après travail musculaire ; en 1878, SALOMON ¹⁴³⁷ avait trouvé de l'acide lactique dans le sang du cadavre et au cours de certains états pathologiques, et parfois dans le sang carotidien du chien. Ce n'est qu'à la suite des travaux de GAGLIO ⁵⁶³ (1886) et de ceux de BERLINERBLAU ¹¹⁸ (1887) que la présence constante de l'acide lactique dans le sang fut reconnue chez tous les animaux.

La teneur du sang en acide lactique est généralement faible, mais peut augmenter considérablement sous des influences en apparence insignifiantes ; faute de précautions suffisantes, dans le prélèvement du sang en particulier, beaucoup de résultats anciens ont donné, pour une même espèce animale, des résultats si variables qu'il paraissait difficile d'assigner à la lacticémie une valeur basale relativement constante. LONG ¹⁰²⁵ (1924) a le premier énoncé les conditions correctes dans lesquelles il faut se placer pour déterminer la lacticémie : prélever le sang sur un antiglycolytique, après repos musculaire prolongé. A l'encontre des résultats de FOLCH et CARRASCO-FORMIGUERA ⁵⁰¹ qui ont affirmé que la lacticémie d'un même sujet au repos pouvait passer du simple au double en quelques heures, les résultats de KAYSER et MASIUS ⁸⁴³ établissent que la lacticémie est une grandeur assez stable si elle est mesurée chez un sujet au repos absolu et surveillé, au moins depuis une heure. La lacticémie doit être déterminée sur les sujets à jeun.

Déterminée dans de bonnes conditions, la lacticémie basale de l'homme est comprise entre 7 et 20 cg. par litre de sang total. Les valeurs publiées qui s'écartent sensiblement de ces limites sont sans doute erronées. Les méthodes de dosage de l'acide lactique n'étant pas spécifiques, les chiffres obtenus peuvent être supérieurs à ceux existant réellement ; certaines techniques (JERVELL ⁷⁹², DISCHE et LASZLO ³⁷⁴), paraissent donner systématiquement des valeurs moyennes supérieures à celles don-

nées par d'autres (FRIEDEMANN et GRAESER ⁵¹⁶ ; MENDEL et GOLDSCHIEDER ¹¹²²).

Chez les animaux, la lacticémie paraît être une grandeur moins constante que chez l'homme. La lacticémie est inférieure à 20 cg. par litre chez le cheval ²⁶⁶, le bœuf ²⁶⁶⁻¹⁴¹⁸, le mouton ²⁶⁶, la chèvre ²⁶⁶, le rat ^{195 bis}. Les autres mammifères étudiés (porc ²⁶⁶, chien ²⁶⁶⁻²¹⁷⁻⁶⁷, chat ²⁶⁶, cobaye ²⁶⁶, ainsi que le singe ¹⁶¹⁸) présentent des lacticémies comprises entre 10 et 60 cg., mais les écarts entre individus d'une même espèce sont considérables (jusqu'à 38 cg. p. l.) Le lapin ²⁶⁶ présenterait des lacticémies comprises entre 13 et 100 cg. par litre. Les écarts individuels paraissent surtout dus aux mouvements plus ou moins intenses que présente l'animal et peuvent souvent être diminués par l'anesthésie générale (1). Chez le lapin, l'anesthésie locale par section du nerf grand auriculaire (la prise de sang étant faite à l'oreille) aboutit aussi à la diminution des écarts individuels ⁸⁴¹⁻¹⁵⁸⁶. Il semble que, chez les mammifères au repos complet, obtenu au besoin à l'aide d'un anesthésique approprié, la lacticémie du sang total soit comme celle de l'homme de 20 cg. par litre. Chez les oiseaux (poule, pigeon), la lacticémie serait de l'ordre de 15 à 35 cg. par litre ²⁶⁶, et pour les animaux à sang froid elle serait inférieure à 30 cg. ²⁶⁶ (tortue, grenouille, poissons divers) sauf chez l'écrevisse (où la seule détermination effectuée a montré une lacticémie de 120 cg. par litre ²⁶⁶).

B. RÉPARTITION ÉRYTHRO-PLASMATIQUE DE L'ACIDE LACTIQUE.

La valeur des rapports acide lactique globulaire/acide lactique plasmatique, ou acide lactique plasmatique/acide lactique du sang total est très contestable; d'une part aux difficultés de dosage déjà signalées, vient s'ajouter la mesure du volume globulaire, d'autre part les erreurs faites dans la détermination de chacun des termes s'additionnent dans leur quotient. D'ailleurs, la répartition érythroplasmatique dépend du procédé employé

(1) L'uréthane diminuerait les écarts individuels chez le lapin ¹⁶⁹⁹⁻¹²⁶⁵, le chat ¹⁶⁹⁹ le pigeon ¹²⁶⁵, la grenouille ¹²⁶⁵, mais non chez le chien ¹²⁶⁵⁻¹⁶⁹⁹; le pernocton diminue les écarts individuels chez le chien, le chat, la chèvre et le mouton, mais non chez le lapin, la poule et le pigeon ¹⁰⁸⁵. D'après MATAKAS ¹⁰⁸⁵ l'uréthane augmenterait la lacticémie du lapin.

pour empêcher la coagulation du sang et le rapport érythroplasmatique est plus élevé dans le sang défibriné que dans le sang hépariné ³²². Ces rapports tendent à s'égaliser au cours de la glycolyse ³²². Presque tous les auteurs (1) trouvent un rapport acide lactique du plasma/acide lactique du sang total supérieur à 1 et généralement compris entre 1,2 et 1,6 et un rapport érythroplasmatique compris entre 0,55 et 0,9 ; ces valeurs ont été déterminées sur l'homme, le cheval, le chien et le chat.

EGGLETON et EVANS ⁴⁰⁵ font remarquer que l'inégalité de répartition érythroplasmatique de l'acide lactique ne peut être attribuée, tant elle est importante, à la seule différence de teneur en eau qui existe entre ces deux phases. Au cours de certaines maladies du foie (voir ce chapitre) SORGIU ¹⁵²⁴ a même fait la curieuse constatation de l'absence d'acide lactique dans les hématies. Les hématies sont perméables à l'acide lactique (2), mais lorsque le sang total s'enrichit en acide lactique, la concentration s'accroît davantage dans le plasma que dans les globules et le rapport érythroplasmatique s'abaisse encore ³⁵⁴⁻³⁵⁵⁻³⁹⁸ ; à cet égard l'acide lactique se comporte comme les autres constituants non électrolytes du sang ³⁹⁸. En voici quelques exemples : au cours de la glycolyse dans le sang le rapport érythroplasmatique s'abaisse ³²² ; le travail musculaire (3), le besoin d'oxygène (4) qui enrichissent le sang en acide lactique, de même que l'addition de lactate à du sang *in vitro*, abaissent le rapport érythroplasmatique de l'acide lactique ⁷⁰⁸⁻³⁵⁵. Au contraire, l'acidose carbonique ainsi que la diminution du pH ³⁵⁴⁻³⁵⁵ élève ce même rapport. DEVADATTA pense que, de même que pour les chlorures, il existe un échange d'acide lactique (lactate shift) entre globules et plasma au cours du cycle respiratoire.

(1) 1699-1700-405-1265-881-355-1524-67. Au contraire DULCY ³⁹⁸ et PARTOS ¹³²⁶ trouvent des valeurs plus élevées dans le sang total que dans le plasma ; SORGIU ¹⁵²⁴ signale une inversion du rapport dans certains états pathologiques.

(2) Les hématies mises en suspension dans un milieu tamponné isotonique sont plus perméables à l'acide lactique dextrogyre qu'à l'acide lactique lévogyre ¹²⁶⁶.

(3) Le rapport a pu être trouvé non modifié ⁶⁷.

(4) Cependant KODERA ⁸⁸¹ note une élévation du rapport érythroplasmatique en faisant respirer au lapin un air ne contenant que 8 à 10 % d'oxygène.

C. INFLUENCE DES FACTEURS CONSTITUTIONNELS.

A l'occasion d'un travail sur la dyspnée chez les cardiaques, LEWIS et ses collaborateurs ⁹⁷⁵, dès 1913, envisagèrent la possibilité d'une influence de l'âge sur la lacticémie. De fait une telle influence semble bien exister et les valeurs moyennes relevées par LOISELEUR et MOREL ¹⁰²⁰ montrent une augmentation progressive de la lacticémie avec l'âge à partir de vingt ans (1); de même FABBRI ⁴⁰⁵ montre que, chez les vieillards, la lacticémie est d'autant plus élevée qu'ils sont plus âgés. Il faut aussi envisager la part qui revient à l'âge dans les valeurs élevées de la lacticémie signalées chez les cataractés séniles ¹⁶²⁴ et chez les hypertendus âgés ⁷³⁷ (2).

Les travaux de WARBURG sur le métabolisme des tissus en croissance ont incité à rechercher les valeurs de la lacticémie chez les sujets jeunes. GYÖRGY et coll. ⁶²⁸⁻¹⁷⁹⁻⁶³¹⁻⁶³² ont montré que la lacticémie moyenne du nourrisson âgé de moins de 3 mois était supérieure de 80 % à celle de l'homme adulte, celle du nourrisson de plus de 3 mois ne dépassant que de 35 % la lacticémie de l'adulte. Ces résultats, d'abord infirmés ¹⁴⁷³, ont été confirmés par la suite ¹³⁵⁷. Chez les prématurés, VAN CREVELD ¹⁶¹⁵ trouve une lacticémie supérieure à celle des enfants nés à terme. Chez l'animal (chat) SILVETTE et BRITTON ¹⁵⁰⁴ signalent des valeurs de 50 % plus élevées chez le jeune que chez l'adulte.

Il existerait une poussée de croissance particulière au printemps (WIMBERGER); la lacticémie subirait à cette époque une augmentation nette chez le nourrisson ⁶²⁷⁻¹⁷⁹ et aussi chez l'adolescent ¹³⁵⁷. La lacticémie moyenne de l'homme varierait au cours des différents mois de l'année ⁴⁴⁹; celle du lapin au contraire ne subirait que des variations saisonnières minimales ¹²⁶⁹.

L'influence du sexe sur la lacticémie ne semble pas avoir été fréquemment étudiée. Les statistiques indiquent des valeurs moyennes voisines pour le lapin mâle et le lapin femelle ⁸⁴¹⁻¹²⁶⁹.

(1) 10 cg. par litre entre 20 et 30 ans, 14 cg. entre 40 et 60 ans, 16,6 au-dessus de cet âge.

(2) L'augmentation de la lacticémie serait plutôt en rapport avec la valeur de l'hypertension qu'avec l'âge, d'après HOCHREIN et MEIER ⁷³⁷.

II. — La glycolyse dans le sang.

A. LE PHÉNOMÈNE GLYCOLYTIQUE.

Dès 1855, Claude BERNARD ¹¹⁹ observa l'essentiel du phénomène qui fut appelé par la suite « glycolyse ». « La destruction du sucre dans l'organisme a lieu par fermentation » ¹²⁰, car « si l'on prend deux parties égales du même sang sucré et si l'on fait cuire l'une d'elles de façon à coaguler ou à détruire le ferment lactique, on voit le sang rester alcalin et le sucre persister pendant très longtemps dans la liqueur. Dans la portion du sang qui n'a pas été cuite, le sucre se détruit au contraire très rapidement, et le sang perd en partie sinon en totalité sa réaction alcaline » ¹¹⁹. Pour exclure l'influence de l'oxygène dans ce phénomène, Claude BERNARD mit le sang en contact avec divers gaz, il constata que la disparition du sucre n'était complète après 24 heures qu'en présence d'hydrogène pur ou d'hydrogène arsénié, tandis qu'elle n'était jamais totale en présence d'oxygène, de gaz carbonique ou d'air ¹¹⁹. « Les matières organiques, ajoute Claude BERNARD, peuvent se détruire de deux manières : ou par oxydation ou par fermentation. Nous venons de voir que l'oxydation ne rend pas compte des phénomènes, nous devons donc nous rejeter sur la fermentation » ¹¹⁹. Et en 1877, Claude BERNARD pouvait préciser : « Au sein de l'organisme, les substances actives [capables de détruire les glycoses] sont généralement des agents organiques, des ferments... Il y a un ferment lactique qui détruit rapidement le sucre. Ce ferment lactique se rencontre dans le sang, dans les muscles, dans le foie lui-même » ¹²⁰.

Les travaux de Claude BERNARD sur la transformation du sucre en acide lactique furent poursuivis par LÉPINE, qui, en 1890, créa le terme de glycolyse pour désigner de façon générale la disparition du sucre dans le sang ⁹⁶⁰. Les travaux de SLOSSE ¹⁵¹⁰ en 1911, montrent le rapport entre la glycolyse et la formation d'acide lactique et précisent que la glycolyse est une fermentation lactique anaérobie, mais que les quantités de glucose détruites dépassent généralement les quantités d'acide lactique formées et cela « à ce point, dit SLOSSE, qu'il faut que de l'acide lactique ait disparu au cours de sa formation, ou que des produits autres que l'acide lactique aient pris naissance en

même temps ». Ces travaux furent confirmés par KRASKE ⁸⁸², KONDO ⁸⁸⁷ et von NOORDEN jun. ¹²⁵⁸ et, en France, par CHELLE et MAURIAC ²⁴⁴. VON NOORDEN montra que l'acide lactique formé au cours de la glycolyse était l'isomère dextrogyre (acide l-(+)-lactique).

B. RÔLE DES ÉLÉMENTS FIGURÉS DANS LA GLYCOLYSE.

LE FERMENT GLYCOLYTIQUE.

En 1891 LÉPINE et BARRAL montrent successivement que le sérum du sang défibriné ne présente pas de pouvoir glycolytique et que le ferment glycolytique est renfermé dans les *leucocytes* ⁹⁶³⁻⁹⁶⁴. ARTHUS ³⁴ confirme ce phénomène que LEVENE et MEYER ⁹⁶⁶ étudient quantitativement. Les éléments de la série myéloïde à l'exclusion des éléments lymphoïdes seraient seuls susceptibles de transformer le glucose en acide lactique ²⁴⁵. Des déterminations manométriques avaient indiqué pour les leucocytes une glycolyse aérobie nette ⁷¹, mais des travaux postérieurs ⁴⁹²⁻⁵⁴¹ ont montré qu'au point de vue de leur métabolisme, les leucocytes normaux se comportent comme des cellules embryonnaires : glycolyse anaérobie élevée, glycolyse aérobie très faible. Les cellules de la moelle osseuse présentent un métabolisme analogue à celui des leucocytes ⁵⁴¹.

Les *hématies* participent également à la glycolyse sanguine, ainsi que cela a été mis en évidence par RONA et ARNHEIM ¹³⁹⁶ et par MAC LEAN ^{1043 bis}. Les hématies anucléées des mammifères présentent une respiration très faible, insuffisante pour faire disparaître la glycolyse lactique en aérobiose ¹²²⁰⁻¹⁶⁵¹, tandis que les hématies nucléées des oiseaux ont une intensité respiratoire telle qu'elle suffit à masquer la glycolyse lactique ¹²²⁰. Par ces caractères, les hématies anucléées des mammifères se rapprochent des cellules tumorales et des cellules de la rétine ou encore du cristallin. Les hématies des mammifères forment en aérobiose, à partir du glucose, une plus grande proportion d'acide lactique que les hématies des oiseaux ⁹⁶.

D'après AIBARA ¹², les *plaquettes sanguines* ne présenteraient qu'un pouvoir glycolytique faible lorsqu'elles sont débarrassées des leucocytes ; on a pu cependant leur trouver un pouvoir

glycolytique élevé ⁵⁴¹⁻⁴⁴⁴ correspondant à la formation de 10 % de leur poids sec d'acide lactique par heure ⁵⁴¹.

La glycolyse peut donc être produite par les diverses cellules sanguines. Elle ne peut exister en l'absence de ces cellules, ainsi que LÉPINE ⁹⁶³⁻⁹⁶⁴ et puis ARTHUS ³³⁻³⁴ et de nombreux auteurs l'ont montré. Mais alors que LÉPINE et qu'ARTHUS considéraient la glycolyse comme l'œuvre de ferments solubles, pour d'autres auteurs, la glycolyse fut liée à l'intégrité cellulaire ; ces derniers se basaient sur des expériences de RONA et DÖEBLIN ¹³⁹⁸ d'après lesquels la glycolyse par les hématies est empêchée par la dilution avec l'eau qui provoque l'hémolyse, tandis qu'elle n'est pas perturbée si la dilution est effectuée au moyen de la solution isotonique de RINGER. Bien que dès 1913, GRIESBACH ⁶²¹ ait montré que les hémolysats pouvaient produire l'acide lactique sinon à partir du glucose, du moins à partir des trioses, il fallut attendre 1932, pour que grâce à MEYERHOF ¹¹³⁹ la question fut résolue : la glycolyse est produite par un ferment soluble qui a pu être isolé des hématies de l'homme, du cheval, du bœuf, du lapin, du rat et de l'oie. Le ferment, pour agir, doit être additionné d'un système cofermentaire (qui est le même que celui de la glycogénolyse musculaire) (voir p. 80) ; il faut chez certaines espèces animales ajouter aussi de l'hexokinase. Le ferment glycolytique de MEYERHOF est plus actif que le volume d'hématies dont il a été extrait.

C. GLYCOLYSE DU SANG TOTAL.

Nombreux sont les auteurs qui ont étudié la glycolyse dans le sang total placé en incubation pendant un temps variable à des températures variables, et qui, à la suite de SLOSSE, ont cherché des relations entre le sucre disparu et l'acide lactique formé. Ces relations ne ressortent pas uniquement des quantités de glucose disparu et d'acide lactique formé, car on peut envisager théoriquement du moins qu'il se forme du glucose pendant la glycolyse, qu'il se forme de l'acide lactique à partir d'autres substrats que le glucose, qu'une partie de l'acide lactique formé disparaisse ou échappe à l'analyse. Si les auteurs (1) sont d'ac-

(1) 348-1174-1-2-1401-828-794-1327-72-398-1655.

cord pour affirmer qu'au cours de l'incubation du sang total du sucre disparaît, et qu'il se forme de l'acide lactique en quantité moindre que celle correspondant au sucre disparu, les données numériques sont absolument discordantes. A ces discordances, on peut reconnaître de nombreuses causes, des différences, en particulier dans les moyens employés pour empêcher la coagulation, dans les conditions d'oxygénation (desquelles dépend au premier chef la disparition de l'acide lactique formé) et aussi dans les méthodes employées pour déterminer le « sucre » sanguin initial. Seuls les expérimentateurs récents ont pu tenir compte, et ils ne l'ont pas toujours fait, des progrès que l'étude de la biochimie musculaire avait fait faire à la connaissance du mécanisme de dégradation des sucres.

Nous donnerons un exemple de ces divergences en disant que d'après JERVELL ⁷⁹⁴, le rendement du sucre transformé en acide lactique est de 58 %, tandis que d'après DISCHE et RAND ³⁷⁵, qui opèrent aussi sur du sang citraté, il est de 100 %.

L'écart qui existe entre la quantité de sucre disparue et la quantité d'acide lactique formée ne serait pas sensiblement modifié par l'anaérobiose, en atmosphère d'azote ou par addition de cyanure ¹⁴⁰¹⁻² ni par incubation en présence d'oxygène sous pression ¹⁶⁵⁷. Pour DISCHE et RAND ³⁷⁵, la fraction du sucre non apparue sous forme d'acide lactique ne peut être ni oxydée (1), ni transformée en un glucide non réducteur ou peu réducteur.

CRUICKSHANK et STARTUP ³²³ ont étudié la disparition du sucre dans du sang soumis à une circulation artificielle et à une oxygénation réglée par un oxygénateur ; avec du sang hépariné, tout le sucre peut être oxydé, il ne se forme pas d'acide lactique ; au contraire, avec du sang défibriné, 30 % du sucre forme de l'acide lactique, le reste pouvant être oxydé.

La vitesse de disparition du sucre sanguin, progressivement décroissante sous l'influence de l'augmentation de l'acidité du milieu ¹², peut s'exprimer par la formule des réactions monomoléculaires ⁵⁴⁴. La formation d'acide lactique se ferait cepen-

(1) FÜRTH et LIEBEN ⁵³⁶ (1922) ont cependant montré que les globules étaient capables de détruire rapidement par voie oxydative de l'acide lactique surajouté sous forme de lactate de lithium. D'après MORUZZI ¹¹⁷⁷, les hématies transforment, en présence de bleu de méthylène, l'acide lactique en acide pyruvique, mais ne sont pas à même de l'oxyder totalement.

dant à une vitesse constante si la concentration en glucose reste supérieure à un certain taux (0,4 p. litre), et une accumulation d'acide lactique pouvant atteindre 2,84 g. par litre de sang ne modifierait pas la vitesse de formation de cet acide ¹⁴⁰¹.

La vitesse de la glycolyse lactique a été étudiée par Hsu ⁷⁶³ qui a trouvé qu'un litre de sang de chien, de chat, de mouton, ou de porc formait respectivement 18, 10, 4 et 3,6 cg. d'acide lactique par heure. De grandes différences individuelles ont été observées chez le chien : elles tiennent à l'extrême variabilité du nombre des leucocytes présents dans le sang (1).

D. GLYCOLYSE DE SUBSTRATS AUTRES QUE LE GLUCOSE.

PORTIER ¹³⁵⁹ en 1903 a montré que le sang était capable de faire disparaître divers sucres autres que le glucose. En 1926, ABRAHAM ¹ fait une étude systématique des quantités d'acide lactique qui peuvent se former par incubation du sang en présence de divers substrats ; le mannose fournit autant d'acide lactique que le glucose, le fructose en fournit moins, le galactose encore moins ; le saccharose, le lactose, les pentoses ne sont pas attaqués ¹³⁵⁹. Les leucocytes seuls agissent sur ces sucres comme le sang total ⁴⁶⁸. Les éléments cellulaires du sang peuvent transformer en acide lactique l'aldéhyde glycérique et la dihydroxyacétone ⁴²³⁻⁹⁹³ ainsi que le méthylglyoxal ⁴⁶⁹.

Le fait qu'une substance soit facilement transformable en acide lactique dans le sang ne peut être considéré comme une preuve nécessaire et suffisante de ce que cette substance soit un terme intermédiaire de la glycolyse *in vivo* ; ainsi l'acide phosphoglycérique qui est un terme intermédiaire probable n'est pas glycolysé par les hématies ⁹⁰ parce qu'il est imperméable aux hématies ¹⁷⁸. Par contre le méthylglyoxal qui est facilement glycolysé ⁹²⁻⁹⁴⁻⁹⁰ n'est pas considéré habituellement comme un terme intermédiaire de la glycolyse normale.

(1) En effet, dans les conditions où il opérait, Hsu trouve qu'un leucocyte présente un pouvoir glycolytique 1.000 fois supérieur à celui d'une hématie.

E. FACTEURS INFLUENÇANT LA GLYCOLYSE.

Parmi les facteurs non spécifiques influençant la glycolyse dans le sang, les plus étudiés sont la température, le pH, la concentration en substrat.

a) **Température.** — L'activité glycolytique augmente dans le sang avec l'élévation de température ; elle est maxima à 54° ⁹⁶². Le taux de l'acide lactique sanguin a augmenté de 50 % environ dans les expériences de circulation de Hsu ⁷⁶³ lorsque la température du sang passait de 33,5 à 38,5°. Le ferment glycolytique est détruit de façon irréversible par chauffage vers 54-56° ⁹⁶²⁻³⁴⁻²⁰⁰⁻¹³⁹⁴. Au contraire, le froid inhibe la glycolyse et BURGER ²⁰⁰ a montré qu'elle est nulle lorsque le sang est conservé à la glacière.

b) **Réaction du milieu.** — Les alcalis, que l'on croyait responsables de la disparition du sucre sanguin, ne sont que des agents favorisants (Cl. BERNARD ¹²⁰). C'est à pH 8 que la glycolyse ¹⁰⁹⁴ et la formation d'acide lactique sont maxima.

L'acidification au dessous de pH 6,2 inhibe la glycolyse ¹⁴⁰⁰. Celle-ci est plus intense dans un sang privé de gaz carbonique ¹¹¹⁰⁻⁴⁵⁷ ; un excès de ce gaz la ralentit ²⁰⁰ et diminue la quantité d'acide lactique formée ⁷⁶³. C'est peut-être à une modification de la réaction du milieu qu'il faut attribuer le ralentissement (1) de la glycolyse lactique dans la fatigue musculaire ³⁷⁶.

c) **Concentration en substrat.** — Lépine ⁹⁶⁰ nota que la perte absolue du sang en sucre était d'autant plus importante que la concentration initiale était plus élevée (2). D'après MACLEOD ¹⁰⁴⁴ au contraire, l'addition de glucose au sang n'augmente pas notablement le degré de la glycolyse réalisée dans un temps déterminé (3), sauf pour des concentrations élevées pour

(1) On a aussi noté une augmentation de la glycolyse ¹⁴⁸⁹.

(2) C'est à la suite de cette constatation qu'il proposa d'exprimer le pouvoir glycolytique du sang non par la perte absolue mais par le pourcentage de la perte (rapportée à la concentration initiale) observée au cours d'une incubation de 1 heure à 39°.

(3) Opérant sur du sang de diabétique, JERVELL ⁷⁹⁴ conclut également à l'indépendance de l'intensité glycolytique et de la concentration initiale en sucre.

lesquelles le processus serait déprimé. MAURIAC et SERVANTIE ¹⁰⁹⁴ ont fixé à 3 p. 1000 la concentration en glucose pour laquelle la quantité de sucre disparaissant en un temps déterminé serait maxima.

d) **Inhibiteurs spécifiques de la fermentation et de la respiration.** — L'action inhibitrice du *fluorure de sodium* et celle de l'*oxalate d'ammonium* sur la glycolyse ont été mises en évidence par ARTHUS ³⁴ qui avait noté dès 1891 un arrêt total de la glycolyse sous l'influence du fluorure, un ralentissement seulement sous l'influence de l'oxalate. ARTHUS et de nombreux auteurs après lui n'ont envisagé l'action des inhibiteurs que sur la disparition du sucre. EWIG ⁴⁶⁴ montre que le fluorure inhibe la formation d'acide lactique par les leucocytes et BURGER ²¹⁴ montre que cette inhibition s'étend aussi aux hématies. DULCY ³⁹⁸ indique que la formation d'acide lactique est influencée au même degré que la disparition du sucre par le fluorure et l'oxalate ; des teneurs de 2 p. 1000 en fluorure, de 4 p. 1000 en oxalate, inhibent totalement la formation d'acide lactique dans le sang maintenu pendant 24 heures à 20°.

Le *citrate de sodium* (dont nous verrons l'effet sur la glycolyse musculaire) est pratiquement sans effet sur la glycolyse sanguine, même à la dose de 5 p. 1000 : ni la disparition du glucose (1) ¹²⁻¹³⁸⁹ ni la formation d'acide lactique ³⁹⁸ ne sont modifiées.

L'*acide monoiodacétique* ajouté au sang inhibe la glycolyse ^{93-475 bis}, mais à des concentrations supérieures à celles qui empêchent la formation d'acide lactique dans le cœur et les autres organes ¹¹⁸⁵.

L'*acide cyanhydrique* augmente la fermentation aérobie des hématies en diminuant la respiration, mais les faibles pressions d'oxygène, tout en abaissant la respiration, sont sans effet sur la fermentation lactique ¹⁴⁵⁶.

e) **Facteurs divers.** — La *germanine* (205B, 309F) ⁵³⁷ qui accélère la glycolyse dans le muscle et le foie inhibe la glycolyse lactique dans le sang ¹⁵³⁸.

Le *bleu de méthylène* diminue la formation de l'acide lactique par les hématies et par les leucocytes, sans doute en favorisant

(1) BÜRGER ²⁰⁰ a cependant observé une inhibition de la glycolyse avec une concentration en citrate de 1 pour 1000.

l'oxydation d'un composé intermédiaire ⁹⁶⁻⁹⁵ ou de l'acide lactique lui-même ¹⁶⁶⁹⁻¹⁶⁷⁰.

La lactoflavine diminue aussi la formation d'acide lactique ²⁴². Au contraire, l'addition de *certaines acides gras*, saturés ou non (acides pélargonique, oléique, ricinoléique) accélère la glycolyse et augmente de 50 à 100 % la formation d'acide lactique ¹⁵.

L'irradiation, par les rayons *ultra-violets*, du sang *in vitro* augmente la glycolyse ¹³⁴⁹.

F. RAPPORTS ENTRE LA COAGULATION DU SANG ET LA GLYCOLYSE.

ARTHUS ³³⁻³⁴ avait déjà rapproché les deux phénomènes en considérant la glycolyse aussi bien que la coagulation, comme un phénomène cadavérique (1). La coagulation étant toujours accompagnée de glycolyse, et plusieurs anticoagulants étant aussi des anti-glycolytiques (fluorure, oxalate), d'autres auteurs se sont demandé si les deux phénomènes n'étaient pas liés par une relation de cause à effet.

STUBER et LANG ¹⁵³⁸ ont montré que le fluorure, le citrate de sodium et d'autres anticoagulants comme l'hirudine, la germanine, le sulfate de magnésium abaissent la formation d'acide lactique au cours des 10-15 minutes suivant le prélèvement, et que, d'autre part, l'addition de chlorure de calcium à du plasma oxalaté provoque la coagulation ainsi que la glycolyse. Ces considérations ont amené STUBER et LANG à penser que la glycolyse était une phase chimique de la coagulation, celle-ci se produisant à la faveur de l'acidité libérée par la glycolyse. En confirmation de leur thèse ces auteurs observèrent dans l'hémophilie un ralentissement de la glycolyse allant de pair avec le ralentissement de la coagulation ¹⁵³⁹.

Les expériences de HSU ⁷⁶³ et de NORDBÖ ¹²⁶² qui ont montré l'existence d'une glycolyse nette sans coagulation du sang, en maintenant celui-ci à l'intérieur d'un vaisseau ligaturé, n'infirmant pas de façon absolue la théorie précédente, car si la

(1) CRUICKSHANK et STARTUP ³²², observant une glycolyse plus intense dans le sang défibriné, que dans le sang hépariné, ont de même pensé pouvoir mettre ce phénomène sur le compte de l'altération cellulaire due à la défibrination. Hsu ⁷⁶³ n'a pas confirmé ces observations.

glycolyse est nécessaire à la coagulation, elle peut n'être pas suffisante. NORDBÖ a observé aussi que le temps de coagulation est invariable, que le sang ait été soumis ou non à une glycolyse préalable ; cet argument n'infirmes pas non plus obligatoirement la théorie de STUBER et LANG ; si la vitesse de la glycolyse est assez grande, ou si la quantité d'acide lactique nécessaire pour déclencher la coagulation est très faible, toute modification portant sur le temps de coagulation deviendra imperceptible.

Il est évident que l'accumulation d'acide lactique ne suffit pas à expliquer la coagulation : elle peut cependant l'influencer. Il faut noter à cet égard que l'injection sous-cutanée de lactate de sodium provoque selon les doses tantôt une accélération, tantôt un ralentissement de la coagulation sanguine ⁷⁶⁹.

En résumé, s'il n'est pas possible à l'heure actuelle, d'établir de rapport de causalité entre la coagulation et la glycolyse, aucun fait expérimental ne s'oppose encore à ce que cette relation existe réellement.

G. MÉCANISME DE LA GLYCOLYSE.

La formation d'acide lactique à partir des sucres du sang (glycolyse) se fait par des processus très voisins de ceux qui aboutissent à la formation d'acide lactique à partir du glycogène musculaire (glycogénolyse musculaire). La similitude des deux processus se trouve encore accru depuis que MEYERHOF a montré que leurs coferments étaient identiques. La connaissance du mécanisme intime de la glycolyse est moins avancée que celle de la glycogénolyse et n'a pas encore bénéficié des récents progrès faits dans le domaine de celle-ci. Le mécanisme de la glycogénolyse sera envisagé au chapitre IV, nous nous bornons ici à indiquer les grandes lignes de la glycolyse telles que les a établies DISCHE ³⁷¹⁻³⁷².

Comme dans la glycogénolyse, il y a, dans la glycolyse, formation de composés phosphorylés intermédiaires entre le glucide initial et l'acide lactique considéré comme produit final. RONA et ARNHEIM ¹⁹⁹⁶ dès 1913 avaient reconnu la nécessité de la présence de phosphates au cours de la glycolyse et en 1927 ABRAHAM et ALTMANN ² ont montré que ces phosphates avaient un rôle favorisant, la glycolyse étant plus complète en présence de

tampons phosphatés que de tampons bicarbonatés de même pH. La transformation des phosphates minéraux en phosphates organiques au cours de glycolyse a été mise en évidence par BIERRY et MOQUET ¹³⁰. Contestée par MORGULIS et BARKUS ¹¹⁷⁴, elle a été constamment vérifiée depuis ¹³⁸⁸⁻¹³⁸⁹⁻¹³⁹⁹⁻⁸¹³. L'isolement du ferment glycolytique des hématies ¹¹³⁹ et celle de l'acide adénosine triphosphorique ¹⁰¹⁷, confirment de façon indiscutable le rôle des phosphates dans le phénomène glycolytique.

Les phosphates doivent servir à la synthèse d'esters phosphoriques qui sont, en partie du moins, les mêmes que ceux de la glycogénolyse musculaire. D'après DISCHE toutefois, il n'y aurait pas normalement formation d'ester hexosediphosphorique et la formation d'ester de trioses succéderait immédiatement à celle de l'ester hexosemonophosphorique ; la phosphorylation d'une des deux molécules de trioses se faisant après le dédoublement de la molécule d'hexose.

Les esters de trioses donnent ensuite naissance à l'acide lactique par le même mécanisme que dans la glycogénolyse musculaire, par formation intermédiaire de phosphoglycérol et d'acide phosphoglycérique, et enfin d'acide pyruvique. D'après DISCHE, il y aurait en outre formation intermédiaire de l'ester phosphorique de l'oxyméthylglyoxal ³⁷¹⁻³⁷².

H. RÔLE DE LA GLYCOLYSE SANGUINE DANS LE MAINTIEN DE LA LACTICÉMIE BASALE.

Dans les paragraphes précédents nous avons montré que le sang était capable, *in vitro*, de transformer tout ou partie du sucre qu'il contient en acide lactique. Il reste à élucider maintenant si l'acide lactique que l'on rencontre dans le sang se forme bien dans le sang circulant lui-même ou s'il reconnaît une origine extra-sanguine.

Certes, les conditions de formation de l'acide lactique dans le sang sont réalisées au mieux lorsque le sang est placé hors de l'organisme et, par là-même, soustrait à l'action de la respiration, placé en anaérobiose facultative. Pourtant les travaux de WARBURG et de son école ont montré que les hématies anucléées des mammifères étaient capables de glycolyse, même en aérobie ; on est ainsi conduit à admettre que les hématies anu-

cléées peuvent jouer un rôle primordial dans le maintien de la lacticémie ¹⁸⁵⁴. Il faut cependant opposer à cette manière de voir le fait que les oiseaux, dont les hématies nucléées sont incapables de glycolyse aérobie, ont une lacticémie basale qui n'est pas inférieure à celle des mammifères ; on répugnerait à penser que la lacticémie ait une origine différente suivant les espèces animales ⁹⁴¹.

On doit alors admettre avec GYÖRGY ⁶³¹, et avec BUMM ²⁰⁸, que, *in vivo*, l'activité de la respiration n'est pas d'une intensité suffisante ou n'est pas suffisamment efficace, pour voiler totalement la glycolyse, que l'organisme se trouverait dans des conditions d'anaérobiose relative, et dans de telles conditions, les cellules du sang ne feraient que participer au maintien de la lacticémie, au même titre que les autres cellules de l'organisme.

III. — Facteurs généraux modifiant la lacticémie.

A. INFLUENCE DE L'OXYGÉNATION.

Ce qui a été dit sur le mécanisme de la réaction de PASTEUR (voir p. 10) indique bien l'influence que le facteur oxygénation peut présenter dans tous les tissus sur la production d'acide lactique (1), influence qui aura son reflet dans les variations de la lacticémie. L'oxygénation peut être surabondante ou déficiente ; dans ce deuxième cas on dit qu'il y a besoin d'oxygène, et avec DAUTREBANDE ³³⁵⁻³³⁶ nous classerons en 4 groupes les diverses modalités du besoin d'oxygène : anoxémique, anémique, circulatoire et tissulaire.

a) **Besoin d'oxygène par anoxémie.** — Le séjour dans une *atmosphère pauvre en oxygène* provoque de la lacticurie qui a été mise en évidence dès 1891 par ARAKI ²⁶ et de l'hyperlacticémie signalée par RYFFEL ¹⁴²⁴ en 1909. L'hyperlacticémie causée par la diminution de la tension partielle d'oxygène a été retrouvée par de nombreux auteurs (2), mais elle n'apparaît notable

(1) *L'asphyxie* aboutit à une accumulation d'acide lactique dans l'organisme entier (expériences sur *Lumbricus* et sur *Periplaneta*) ³⁴²⁻³⁴³ et sur la grenouille ⁹⁶⁵⁻²⁹².

(2) Chez l'homme ⁷⁹²⁻¹⁴⁴, chez le chien ¹⁰⁴⁶⁻¹⁰⁷⁸⁻⁵⁸⁷ ; chez le lapin ²⁹²⁻⁸⁸⁰ ; chez la grenouille et la tortue de mer ⁸⁰²⁻¹¹⁷³.

que si la pression de l'oxygène est suffisamment abaissée : une teneur en oxygène de 9 % n'augmente la lactémie que de 2 cg. par litre ¹⁴⁴, tandis qu'une teneur de 7,5 % provoque une hyperlactémie considérable ⁷⁹². La respiration en air confiné, l'asphyxie par moyens mécaniques augmentent aussi la lactémie ¹⁰⁴⁶⁻¹³². Chez l'homme, la simple occlusion des narines, avec respiration buccale, entraînerait une augmentation de la lactémie ⁹⁰⁴.

La *diminution de la pression barométrique* qui modifie la pression de l'oxygène, sans modifier sa pression partielle dans l'air inspiré, modifie également la lactémie. L'effet de l'altitude est minime jusqu'à 4.600 m. ⁹²⁹⁻⁸¹ et ne devient sensible qu'à partir de 5.000 ou 6.000 m. ⁸¹⁻⁴⁰² ce qui correspond à une pression d'oxygène de 1/10^e d'atmosphère environ. La durée du séjour en altitude influencerait le métabolisme lactique : la lactémie diminuerait d'abord pour augmenter ensuite ⁶⁷³. Cette observation peut être rapprochée de celles faites en caisson pneumatique par LASNITZKI ^{in 1672} qui trouve que la lactémie reste invariée et par NITZESCU et BENETATO ¹²⁴³, qui trouvent qu'une dépression équivalant à une altitude de 7.000 m. provoque de l'hypolactémie.

Dans les cas qui viennent d'être envisagés, la restriction en oxygène n'est peut-être pas seule en cause pour influencer sur la lactémie ; lorsque la tension d'oxygène devient inférieure à 1/10^e d'atmosphère, il s'installe de l'hyperventilation génératrice d'alcalose, qui est également capable de produire de l'hyperlactémie ¹⁰⁴⁶.

Enfin, l'anoxémie peut encore être réalisée par des *agents pharmacodynamiques* tels que le curare qui paralyse les muscles respiratoires ; il en résulte de l'hyperlactémie ²⁶.

b) **Besoin d'oxygène par anémie.**— L'anémie réalisée par des saignées successives ou par une saignée brutale provoque de l'hyperlactémie (1) qui est d'autant plus élevée et durable que la saignée a été plus importante : la soustraction de 40 % par exemple, de la masse sanguine augmente la lactémie de 35 cg par litre : le retour à la normale a lieu en 24 heures ; la réinjection du sang soustrait provoque une diminution rapide de la lactémie jusqu'à son taux initial ⁵⁸⁹.

(1) 774-31-1381-841-589-1432-133-876.

Pourtant certains auteurs trouvent la lacticémie invariée ou diminuée après la saignée ¹²⁶⁹⁻¹⁰⁸⁷⁻⁹¹⁶ : il s'agit le plus souvent de saignées modérées et lentes qui auraient pour effet d'après KAWAMURA ⁸⁴¹ d'abaisser la lacticémie.

La *phénylhydrazine* dont les propriétés anémiantes sont manifestes provoque de l'hyperlacticémie ²⁸¹⁻⁸⁴⁻¹⁴³². Pourtant MATSUOKA ¹⁰⁸⁷, qui trouvait déjà dans les saignées une cause d'hyperlacticémie, attribue à la phénylhydrazine une action identique; KAWAMURA croit que les résultats de MATSUOKA sont erronés parce que les valeurs initiales de la lacticémie étaient très élevées.

L'*oxyde de carbone*, que DAUTREBANDE range parmi les poisons provoquant un besoin d'oxygène par anémie, est une substance hyperlacticémiante (1).

c) **Besoin d'oxygène circulatoire.** — La *stase veineuse* prolongée chez l'homme pendant 40 minutes n'a pas provoqué de variations de lacticémie dans les expériences de DAUTREBANDE, DAVIES et MEAKINS ³³⁷. Aussi est-on surpris de voir les hyperlacticémies considérables (augmentation atteignant 26 cg. par litre) notées par MENDEL, ENGEL et GOLDSCHIEDER ¹¹¹⁹, ainsi que par JERVELL ⁷⁹², après une compression du bras durant une minute; l'hyperlacticémie, pour JERVELL, serait d'autant plus intense que la striction est plus prolongée. Au contraire de nombreux auteurs (2) n'observent comme DAUTREBANDE, que des changements insignifiants de la lacticémie.

La durée de l'hyperlacticémie, lorsqu'elle est constatée, est très brève, il s'agit donc d'un phénomène purement local, pouvant prendre partiellement origine dans l'expression d'acide lactique hors des masses musculaires; une minute après la levée du garrot, JERVELL a retrouvé une lacticémie normale (ce qui rend possible l'emploi transitoire du garrot dans les prélèvements de sang destinés au dosage de l'acide lactique).

La stase veineuse, alors même qu'elle ne s'accompagne pas d'hyperlacticémie, provoque toujours de l'acidose gazeuse dont

(1) L'hyperlacticémie a été constatée chez la poule ¹⁴³³, chez le chien et le lapin ¹⁴³¹; étudiée plus récemment en fonction des variations dans le cerveau ¹⁰⁴¹, elle a été rencontrée chez l'homme à la suite d'intoxication par le gaz d'éclairage ¹⁶¹⁴.

(2) ⁴⁶⁶⁻⁹¹⁹⁻¹³⁷⁹⁻⁹⁵⁸⁻⁸⁴³.

nous verrons qu'elle est une cause d'abaissement de la lacticémie. Les effets contraires sur la lacticémie de la stase et de l'acidose qu'elle produit pourraient dans une certaine mesure, expliquer les divergences des résultats donnés plus haut.

Certains *agents pharmacodynamiques* qui diminuent la masse du sang circulant créent une sorte d'anémie. L'hyperlacticémie provoquée par l'avertine ⁵⁵⁰ et l'acétylène ⁵⁵²⁻⁵⁵⁸ peut en partie reconnaître cette cause.

d) **Besoin d'oxygène tissulaire.** — Les *cyanures* alcalins, inhibiteurs de la respiration tissulaire, créent une véritable anaérobiose dont l'hyperlacticémie est la conséquence. Elle a été constatée dès 1891 ¹⁷¹⁷ et retrouvée chez le lapin ⁸⁴¹⁻¹²⁶⁸, et chez le chien ⁵⁸⁸. Les cyanures de méthyle, d'éthyle, de butyle ont également une action hyperlacticémiant ¹⁴⁴⁶. A dose anesthésiante l'éther peut inhiber la respiration cellulaire ; c'est un des mécanismes envisagés par FUSSE ⁵⁴⁹ pour rendre compte de l'hyperlacticémie provoquée par cette substance.

e) **Suroxygénation.** — Le besoin d'oxygène amenant généralement de l'hyperlacticémie, on pourrait s'attendre à ce que la suroxygénation produise l'effet contraire. Il n'en est rien, car LONG ¹⁰²⁴, puis JERVELL ⁷⁹², ont montré que la respiration d'atmosphères contenant jusqu'à 100 % d'oxygène à la pression atmosphérique ne modifie pas la lacticémie ; toutefois la respiration d'oxygène diminue l'hyperlacticémie due à l'administration de lactates ¹²⁵, au travail musculaire ⁷⁰²⁻⁷⁰³, à l'anesthésie ⁵⁴⁹, à l'administration d'adrénaline ¹²⁵. L'oxygène sous pression, par contre, agit comme un véritable toxique et inhibant le ferment respiratoire favorise la glycolyse anaérobie et augmente la lacticémie ¹⁰⁵.

En résumé, lorsque le besoin d'oxygène est important, il y a toujours hyperlacticémie. Par contre, la suroxygénation ne provoque pas d'hypolacticémie.

B. INFLUENCE DE L'ACIDOSE ET DE L'ALCALOSE.

Les *alcalins*, on le sait, diminuent la glycémie. Cherchant à établir la destinée du glucose disparu, MACLEOD et HOOVER ¹⁰⁴⁷ dosèrent la lacticémie après injection de *carbonate de sodium* ; ils

la trouvèrent augmentée, et considérèrent la formation de l'acide lactique comme un mécanisme supplémentaire de régulation de l'équilibre acide-base. NAKATSUKA ¹²⁰⁸ n'a pas retrouvé d'hyperlacticémie après injection de carbonate de sodium (1).

L'emploi du *bicarbonate* comme alcalinisant donne lieu à des résultats également contradictoires : on a observé de l'hyperlacticémie après injection sous-cutanée de 0,5 à 3,5 g. de bicarbonate ²⁶⁷, tandis qu'après injection intra-veineuse on a pu noter de l'hyperlacticémie ⁵⁹⁰⁻⁶⁵⁷, de l'hypolacticémie ¹²⁶⁹ ou une absence de variations ¹⁹³. Après ingestion de doses de bicarbonate comprises entre 10 et 60 g. certains auteurs trouvent la lacticémie invariée ¹⁴⁴, d'autres la trouvent augmentée ¹⁷⁵, et d'autres diminuée ⁷⁹². La quantité injectée et le moment du prélèvement, l'apparition possible de diarrhée et de vomissements ¹⁴⁴, l'augmentation de l'élimination rénale sont autant de facteurs qui peuvent modifier le sens des variations de la lacticémie que le bicarbonate provoque.

L'*alcalose gazeuse* produite par hyperventilation pulmonaire augmente la lacticémie (2).

L'origine de l'hyperlacticémie, lorsqu'on la constate dans l'alcalose gazeuse, ne peut raisonnablement être cherchée dans l'activité des muscles respiratoires lors de l'hyperpnée, mais on peut invoquer les phénomènes tétaniques auxquels l'alcalose donne lieu ¹⁰³² ; pourtant l'emploi d'ergotamine pour empêcher les contractures ne modifie pas l'hyperlacticémie ¹⁷⁵. L'alcalose favorisant la glycolyse *in vitro*, BRAHDY et BREHME ¹⁷⁵ attribuent à ce processus l'hyperlacticémie que les agents alcalosants provoquent le plus souvent. BOCK, DILL et EDWARDS ¹⁴⁴, par des dosages simultanés dans le sang artériel et veineux, montrent que l'excès d'acide lactique prend sa source dans le muscle. Enfin, l'alcalose augmentant la stabilité de l'oxyhémoglobine, il se produit un véritable besoin d'oxygène par anémie qui pourrait être la cause directe de l'hyperlacticémie ⁵⁰⁸.

(1) Mais il opérait sur le lapin et faisait des injections répétées de 0,16 g. de sel, tandis que MACLEOD et HOOVER avaient opéré sur le chien par perfusion de 0,09 g. de sel par minute pendant 15 minutes.

(2) 18-175-508-1032-144-884. Pourtant, dans une expérience de BINET et COLLAZO, une hyperpnée de 10 minutes a provoqué une diminution notable de la lacticémie ¹³².

Tout se passe comme si l'organisme disposait, dans la formation d'un excès d'acide lactique, d'un moyen de lutte contre l'alcalose engendrée ; ce mécanisme régulateur entre en jeu assez régulièrement dans l'alcalose gazeuse, mais paraît plus irrégulier dans l'alcalose fixe.

Les acides minéraux diminuent la lacticémie qu'ils soient administrés par voie sous-cutanée ou intra-veineuse (1).

Les sels acidosants ont une action moins nette : le phosphate monosodique ne modifie guère la lacticémie du lapin ¹²⁶⁹, le chlorure de calcium qui agirait peut-être par l'ion Ca, diminue la lacticémie ¹⁵⁴²⁻¹²⁶⁹ ou la laisse inchangée ¹²³⁸. Le chlorure d'ammonium abaisse la lacticémie ²⁴ ; ou ne la modifie pas sensiblement ¹⁴⁴, ou encore il l'augmente ⁵⁹²⁻¹²⁷⁶ ; l'augmentation peut être précédée d'une diminution ⁵⁹².

L'*acidose gazeuse* réalisée par respiration d'une atmosphère riche en gaz carbonique diminue la lacticémie, pourtant les résultats opposés ne manquent pas, même lorsque les conditions d'expérience semblent assez analogues (2). Ces données contradictoires pourraient s'expliquer si avec HOCHREIN et MEIER ⁷³⁷ on admet que le gaz carbonique par lui-même est un agent hyperlacticémiant, mais que l'acidose qu'il engendre s'oppose à cette action : suivant les conditions expérimentales, l'action hyperlacticémiante ou l'action acidosante l'emporterait.

En résumé, l'influence de l'acidose et de l'alcalose est discutée, il semble que l'action de l'alcalose soit plutôt hyperlacticémiante, celle de l'acidose hypolacticémiante.

C. INFLUENCE DE L'ACTIVITÉ MUSCULAIRE.

a) **Conditions normales.** — C'est sur des animaux soumis à une tétanisation expérimentale que SPIRO ¹⁵²⁵ en 1877, reconnut

(1) ClH en perfusion dans la préparation cœur-poumon ¹⁸ ; ClH ou SO_4H^2 chez le lapin ou le chien sous la peau ou dans les veines ²⁶⁷⁻⁵⁹¹ ; enfants recevant du lait chlorhydrique ¹⁴⁷².

(2) Hypolacticémie : 18-581-892-881-354-355-1024-484-485-810-691 (ce serait surtout l'acide lactique du plasma qui s'abaisserait : ³⁵⁴⁻³⁵⁵) ; lacticémie inchangée ¹⁴⁴⁻⁶¹² ; hyperlacticémie ⁷³⁷⁻⁵⁹¹ dans des expériences où du bicarbonate est administré simultanément de telle façon que le pH du sang soit abaissé de 0,02 sous l'influence du CO_2 ⁵⁹¹.

pour la première fois l'existence de l'acide lactique dans le sang. Par la suite en 1909, DOUGLAS et HALDANE ³⁸⁸ rapportèrent à la formation d'acide lactique et à son déversement dans le sang, l'abaissement du quotient respiratoire et la chute du gaz carbonique alvéolaire observés sous l'influence du travail musculaire. Les travaux de RYFFEL ¹⁴²⁴ mirent nettement en évidence la constance et l'importance de l'hyperlacticémie d'effort, mais c'est à HILL et à son école que l'on doit une étude systématique du phénomène ⁷¹²⁻⁷⁰⁷⁻¹⁰²⁹⁻⁷⁰⁸⁻⁷⁰⁹⁻⁷¹⁰⁻⁵⁴⁷⁻⁵⁴⁸⁻¹⁰²⁶⁻⁷¹¹⁻⁷⁰⁵. L'augmentation de la lacticémie n'est importante que si le travail musculaire atteint une intensité suffisante, les variations de la lacticémie étant sous la dépendance des échanges respiratoires. Lorsque l'exercice musculaire est modéré les échanges respiratoires peuvent atteindre un régime constant et la lacticémie ne s'élève que modérément pour atteindre un niveau constant (60 cg. par litre); cette constance des échanges respiratoires et de la lacticémie dans un exercice modéré prolongé caractérise un état d'équilibre que HILL appelle « steady state ». Au contraire, si l'exercice musculaire est violent, la consommation d'oxygène atteint un maximum, alors que la lacticémie continue à monter (1 g. à 1 g. 5 par litre); il s'ensuit que l'organisme contracte une véritable dette d'oxygène, « O₂-debt », dont il devra s'acquitter après la fin du travail ⁷¹¹.

Les variations de la lacticémie dépendent donc plus de la violence de l'exercice (c'est-à-dire de la puissance dépensée) que de sa durée ou de la quantité de travail fournie au total; dans des conditions anaérobies cependant l'accumulation d'acide lactique est proportionnelle au travail fourni ¹⁰⁶⁸.

Des lacticémies de l'ordre de 1 à 1,5 g. par litre s'observent lors d'exercice très violents ⁷¹² dépassant 1.000 kgm. par minute : travail à l'ergomètre ⁹⁷⁷⁻⁸⁴⁻⁻⁷⁹²⁻¹⁶³⁶, course rapide ¹⁴⁵², montée rapide d'un escalier ⁹³²⁻¹¹¹⁸. Dans les efforts prolongés, l'organisme tend vers le « steady state » : après une course de 42 km., la lacticémie a été trouvée de 36 cg. par litre, et après une course de 210 km. à bicyclette, elle a été trouvée de 66 cg. ¹⁴⁵²; la simple promenade à bicyclette n'augmente que peu la lacticémie ⁹³². La marche à pied n'augmente la lacticémie que si elle est assez rapide ¹¹¹⁸⁻¹⁴⁴; à la vitesse d'environ 7 km. à l'heure, la marche ne modifie pas la lacticémie ¹³⁰²⁻³¹⁶. Pourtant, pour cette allure, HILL ⁷⁰⁸, notait des lacticémies supérieures à 50 cg. par litre.

Ces résultats divergents peuvent s'expliquer par l'influence de la durée de l'exercice, car la lactécémie peut s'élever, puis s'abaisser au cours même d'un exercice prolongé ⁷⁷⁻¹⁴⁵⁹. L'abaissement secondaire de la lactécémie peut s'expliquer par l'adaptation de la respiration et surtout de la circulation au travail musculaire demandé.

L'influence sur la lactécémie de la puissance dépensée a encore été mise en évidence par JERVELL ⁷⁹² et surtout par RIA-BOUCHINSKY ¹³⁷⁸ qui a montré qu'à une vitesse constante, mais à charge croissante, le travail passant de 2,2 à 5,4 kgm/sec., la lactécémie augmente progressivement de 6 à 60 cg. par litre.

L'influence sur la lactécémie de l'étendue des territoires musculaires intéressés par l'exercice est évidente. Les exercices musculaires généraux, tels que la lutte ¹⁴⁵², le lever du poids ¹⁴⁵²⁻⁴⁶⁶, s'accompagnent d'hyperlactécémies accentuées; les exercices plus localisés, tels que les flexions répétées sur les genoux ⁴⁶⁶⁻⁷³⁷⁻⁶⁰⁴ produisent, pour un travail égal, des augmentations de lactécémie plus faibles et plus lentes à apparaître. Plus faible encore est l'augmentation de la lactécémie lorsque les mouvements sont limités à un membre ¹⁶¹⁴⁻¹¹¹⁵⁻¹³⁷⁸⁻³⁹¹. Le massage des masses musculaires n'a pas d'action sur la lactécémie ¹³³³. Dans l'appréciation des hyperlactécémies dues à des exercices localisés, il faut tenir compte de la distance qui sépare les muscles intéressés du lieu de prélèvement du sang; RIA-BOUCHINSKY ¹³⁷⁸ signale qu'après un exercice effectué par un seul bras, le sang veineux de ce bras est de 1/3 à 2/3 plus riche en acide lactique que le sang du bras opposé.

Les résultats qu'apporte la physiologie humaine sont confirmés par les expériences faites sur l'animal. En 1921, HASTINGS ⁶⁷⁶ avait déjà trouvé une augmentation prolongée de la lactécémie, chez le chien, après un travail bref et violent (tandis qu'il notait une diminution si le travail était prolongé et modéré). L'hyperlactécémie due au travail musculaire a été observée également chez le lapin ¹²⁹², chez le chat soumis à la natation jusqu'à épuisement ¹⁵⁰⁴, chez le mouton après une course prolongée ¹³. La lactécémie peut atteindre 1 g. par litre sous l'influence des convulsions strychniques chez le chien ⁹⁹⁶ et chez le lapin ¹²⁶⁹. L'excitation électrique de la moelle lombaire aboutit à des résultats analogues ¹⁰⁷⁹⁻⁴⁰⁵⁻²¹⁸.

Ainsi l'élévation de la lactécémie sous l'influence du travail

musculaire est conditionnée par la puissance dépensée, par la durée du travail et aussi par l'étendue des territoires intéressés et par la distance qui les sépare du lieu de la prise de sang. On comprend dès lors pourquoi certains auteurs se plaçant dans des conditions expérimentales différentes ont émis des opinions contradictoires quant à la valeur minima de l'effort nécessaire à produire une augmentation notable de la lactacémie et quant au moment où cette augmentation est maxima. Pour les uns, la lactacémie est maxima dès que cesse le travail ⁷⁹²⁻¹⁰⁷⁹, pour les autres sa valeur continue à augmenter pendant quelques minutes ⁸⁶⁻⁹²⁴⁻⁷⁴. D'autres fois, enfin, nous l'avons vu, la lactacémie passe par un maximum au cours même du travail ¹⁸⁴⁻⁷⁷⁻¹⁴⁵⁹. Par ailleurs, pour certains, un travail de 300 kgm/min. est nécessaire pour augmenter la lactacémie ⁴⁴⁶, tandis que pour d'autres l'augmentation est déjà considérable pour un travail de 200 kgm/min. ¹³⁷⁸.

Les données qui précèdent se rapportent au degré d'hyperlactacémie provoquée par l'exercice musculaire. Voici les données concernant la durée de cette hyperlactacémie ; tandis qu'une hyperlactacémie de 0,5 g. disparaîtrait en moins de 20 minutes ⁷⁹², d'une façon générale, l'hyperlactacémie est d'autant plus durable qu'elle a été plus élevée ¹³⁷⁸ et que le travail accompli pour l'obtenir était plus prolongé ¹¹¹⁸⁻⁷⁹². La disparition de l'acide lactique sanguin que le travail musculaire produit en excès serait une fonction exponentielle du temps ⁴⁰³⁻¹⁰⁶⁶⁻¹⁰⁶⁷.

b) Rôle de l'entraînement. — Chez les sujets entraînés, un exercice musculaire identique provoque une hyperlactacémie moins importante que chez les sujets non entraînés ⁹⁷⁷⁻⁷⁹²⁻¹⁴⁵⁻⁹¹⁹⁻¹³⁰²⁻¹⁶³²⁻¹³⁰⁴.

Sous l'influence de l'entraînement, l'hyperlactacémie due au travail musculaire est moins durable ¹⁵⁰⁷⁻⁹¹⁹⁻¹⁶³¹. Ces modifications doivent tenir en grande partie à une amélioration des conditions d'oxygénation (fonctions respiratoire et circulatoire).

c) Fatigue. — L'accumulation d'acide lactique que l'on trouve dans le muscle fatigué a porté à croire que celui-ci était le facteur causal de la fatigue. La sensation de « fatigue » de l'individu, pas plus que la « fatigue » du muscle, ne peut être imputée à l'accumulation d'acide lactique ⁵⁶⁴. La fatigue du muscle est due essentiellement à la disparition d'un élément indis-

pensable à la contraction. L'alcalose, il est vrai, favorise la formation d'acide lactique au cours de l'exercice, tout en diminuant souvent la capacité de travail ¹⁴⁶⁰. Mais la lacticémie est très variable lorsque l'organisme est fatigué ¹¹⁸⁴⁻⁴⁹³, et l'individu fatigué par un effort statique ne présente pas des échanges respiratoires compatibles avec une accumulation importante d'acide lactique ³⁹⁹.

d) **Contraction statique.** — A côté de la contraction musculaire avec production de travail extérieur qui, seule, a été envisagée jusqu'ici, il est intéressant d'étudier l'action sur la lacticémie de la contraction statique (« travail statique ») telle qu'elle résulte par exemple de l'effort nécessaire à soutenir un poids. La contraction statique s'accompagne d'une élévation modérée de la lacticémie ¹³⁷⁸⁻¹³⁷⁹⁻¹⁰⁷⁷⁻⁷⁹², élévation qui ne se manifeste parfois qu'après un temps de latence attribuable à la gêne que la contraction permanente apporte à la circulation sanguine. RIABOUCHINSKY ¹³⁷⁹ considère que l'augmentation de la lacticémie est sous la dépendance de l'élément dynamique inévitable qui accompagne la contraction statique : elle est d'autant plus faible que celui-ci est plus réduit et serait nulle s'il pouvait être entièrement supprimé.

En résumé, l'activité musculaire augmente la lacticémie d'autant plus qu'elle est plus violente et généralisée à un plus grand nombre de muscles. L'hyperlacticémie d'effort est moins marquée chez les sujets entraînés. La fatigue n'est pas en rapport avec la lacticémie. La contraction statique n'amène qu'une faible hyperlacticémie.

D. INFLUENCE DES ANESTHÉSQUES ET DE DIVERS AGENTS PHARMACODYNAMIQUES ET PHYSIQUES.

Le nombre des agents qui ont été essayés au sujet de leur action sur la lacticémie est très considérable. Comme la plupart d'entre eux ont été étudiés dans un but déterminé, la classification qui en a été faite ci-dessous de façon un peu artificielle, suit l'idée directrice des expérimentateurs.

Nombre de déterminations de la lacticémie ayant été faites sur des animaux anesthésiés, il importait de reconnaître l'action des anesthésiques et des hypnotiques sur la lacticémie. L'anes-

thésie au *protoxyde d'azote* augmente la lacticémie ¹⁸⁸. L'anesthésie générale à l'*éther* augmente la lacticémie (1) qui peut atteindre 60 cg. par litre ; pour HINSEY et DAVENPORT ⁷³⁴, le maximum est atteint rapidement et la lacticémie revient à la normale lorsque l'anesthésie se prolonge ; pour d'autres auteurs ¹⁴⁰⁶⁻⁵⁴⁹ au contraire la lacticémie reste élevée, même si l'anesthésie se prolonge plusieurs heures ; l'hyperlacticémie peut être suivie d'une phase d'hypolacticémie prolongée et l'accumulation d'acide lactique serait en grande partie responsable de la chute de la réserve alcaline et de l'acidose due à l'éther ¹⁴⁰⁶. Il y a un certain parallélisme entre l'hyperlacticémie et la diminution de la réserve alcaline ⁵⁵¹. L'anesthésie au *chloroforme* augmente la lacticémie ²⁶⁷ et l'augmentation serait plus marquée qu'avec l'éther ⁴⁹⁹. Les effets de l'*acétylène* (« narcylène ») sont inconstants ⁵⁵⁷⁻⁵⁵⁸. L'*avertine* ne produit pas constamment de l'hyperlacticémie ⁵⁵⁴. L'*alcool éthylique* produit de l'hyperlacticémie ²⁶⁷. L'action de l'*uréthane* a été trouvée hyperlacticémiant ²⁶⁷ ou variable ⁷³⁹ ou encore hypolacticémiant ¹²⁹² en provoquant le repos des animaux (voir p. 29) :

Le *chloral* est hyperlacticémiant ¹²¹¹. Le *chloralose* a été jugé hyperlacticémiant ²⁶⁷ ou comme ne changeant pas ou même comme abaissant la lacticémie ⁶⁷. Parmi les barbituriques, les suivants ont été étudiés : l'iso-amyl-éthylmalonylurée (*amytal*) est sans effet sur la lacticémie ⁷³⁴⁻⁴⁰⁵⁻⁷²⁶ de même que l'isopentyl-éthylmalonylurée (*nembutal*, *pentobarbital*) ^{659 bis} et la butyl-bromopropénymalonylurée (*pernocton*) ¹⁰⁸⁴⁻⁶⁹⁰ ; l'éthyl-phénylmalonylurée (*gardénal*) est sans action sur la lacticémie aux doses faibles ⁷³⁹, mais l'augmente aux doses toxiques ¹⁵⁷⁰ (2).

La narcose au *sulfate de magnésium* s'accompagne d'hyperlacticémie ¹⁵⁴¹⁻¹⁵⁷¹.

L'*anesthésie rachidienne* ⁴⁹⁹⁻¹⁴⁶² aussi bien que les opérations faites sous-anesthésie locale ¹⁴⁶² provoquent une hyperlacticémie notable.

La *décérébration* produit une hyperlacticémie, dont la source est dans le muscle ⁷³⁴⁻⁴⁰⁵⁻⁷²⁶⁻¹⁸⁸ et qui serait la conséquence

(1) 1406-267-734-549-551-1462-764-499-600.

(2) Le véronal à dose toxique, provoque une diminution de la lacticémie ⁷⁶⁰.

de la rigidité, car elle disparaît par injection d'amytal amenant la résolution musculaire, tandis que la novocaïne qui a des effets contracturants laisse persister cette hyperlacticémie ⁷³⁴. L'hyperlacticémie de décérébration n'est que transitoire, ce qui s'explique par le fait que l'organisme (foie) a conservé son pouvoir de resynthèse ⁴⁰⁵.

Des faits qui précèdent, il résulte que l'hyperlacticémie n'est pas une conséquence nécessaire de l'anesthésie. Lorsqu'elle se produit, elle peut être attribuée à diverses causes : α) RÔLE DU MUSCLE : il faut invoquer non pas l'activité clonique qui accompagne le début de l'anesthésie (Fuss), mais les contractions toniques qui, avec l'éther durent pendant toute l'anesthésie : d'ailleurs l'amytal qui laisse les muscles relâchés ne provoque pas d'hyperlacticémie et le sang veineux musculaire est plus riche en acide lactique que le sang artériel ¹⁴⁰⁶⁻⁷²⁶, ce qui indique bien une participation du muscle au mécanisme hyperlacticémiant. Pour HIMWICH ⁷²⁶, qui observe un déversement d'acide lactique dans le sang par le muscle, même chez l'animal amytalisé (1), la participation du muscle résiderait dans une diminution du pouvoir de resynthèse de cet organe. Celle-ci n'a pu être confirmé ⁴⁰⁵. D'après BROWNE et EVANS ¹⁸⁸ l'hyperlacticémie due au protoxyde d'azote est due en partie à une adrénalino-sécrétion, car elle est abaissée par la surrénalectomie préalable. β) RÔLE DU FOIE : bien que ne déversant pas dans la veine sus-hépatique plus d'acide lactique que n'en apporte la veine porte au cours de l'anesthésie à l'éther (Fuss), le foie peut être à l'origine de l'hyperlacticémie si son pouvoir de resynthèse est diminué. Certains anesthésiques lèsent le foie et on a pu montrer qu'après anesthésie à l'éther ou à l'alcool, le foie était moins apte à métaboliser de l'acide lactique artificiellement surajouté ⁵⁶²⁻¹⁴⁸⁵⁻¹⁰⁶. Au contraire, des anesthésiques qui ne modifient pas l'action du foie sur l'acide lactique de surcharge (barbituriques, uréthane) sont sans effet notable sur la lacticémie ⁶⁰⁰⁻⁷³⁹. Pourtant le rapide retour à la normale de la lacticémie ⁵⁴⁹ et surtout les faibles modifications que l'anesthésie au chloroforme apporte à la courbe d'hyperlacticémie provoquée ⁶⁵², malgré une altération profonde du parenchyme, permettent de re-

(1) Si la lacticémie du sang circulant n'est pas modifiée, cela serait dû à ce que le pouvoir de resynthèse du foie reste intact.

jeter le facteur hépatique comme cause exclusive de l'hyperlacticémie au cours de certaines anesthésies ¹⁰⁸⁴. γ) RÔLE DU BESOIN D'OXYGÈNE : l'inhalation de mélanges riches en oxygène au cours de l'anesthésie paraît diminuer l'hyperlacticémie ⁷³³. Les trois groupes de facteurs qui viennent d'être énumérés ne s'excluent pas réciproquement ; on peut penser que leur mise en jeu simultanée est à l'origine des fortes hyperlacticémies parfois constatées au cours de l'anesthésie, tandis que la mise en jeu de l'un de ces facteurs seulement laisserait plus efficaces les processus de régulation de la lacticémie et les variations observées seraient plus faibles, nulles ou inconstantes.

La morphine, qui abaisse le pH du sang artériel, ne possède pas d'effet net sur la lacticémie ⁷³⁹⁻¹²⁶⁹⁻¹⁴⁹⁶⁻¹³⁶⁶. La *dionine* ne diminue la lacticémie du lapin qu'à dose élevée ¹⁴⁶² ; la *codéine* est sans effet ⁷³⁹. Sur la courbe d'hyperlacticémie par surcharge la morphine et ses dérivés n'exercent pas d'action définie ⁷³⁹.

L'adrénaline exerce une action hyperlacticémiant considérable et constante, due à la glycolyse du glycogène musculaire. Cette action sera étudiée en détail plus loin (voir p. 148). Il était naturel que soit recherchée l'action sur la lacticémie d'agents provoquant de l'adréalinosecrétion, d'agents sympathomimétiques comme l'adrénaline et aussi de médicaments sympatholytiques, parasympathomimétiques ou parasympatholytiques. La *picrotoxine* ¹²⁸¹⁻⁵³⁹, le *santoninate de sodium* ⁵³⁹, le *cardiazol* ¹⁴⁷ employés à dose non convulsivante, provoquent de l'hyperlacticémie cessant après double splanchnicotomie et attribuable à une adréalinosecrétion. Le *glycocolle*, l'*acide glutamique* provoquent aussi de l'hyperlacticémie qui cesse par surrénalectomie et est attribuable à l'adréalinosecrétion ⁹⁸⁻¹⁵²⁴. L'*éphédrine*, substance sympathomimétique, produit de l'hyperlacticémie d'origine musculaire, qu'elle soit administrée par voie sous-cutanée ⁷²³⁻¹²⁵⁰, par voie intra-veineuse ¹²⁵⁰ ou par voie buccale ²⁸⁴. Il faut 100 fois plus d'éphédrine que d'adrénaline pour produire une même hyperlacticémie ; le maximum est atteint en 1 heure et le retour à la normale se fait en 5 h. ¹²⁵⁰. L'*éphétonine* (éphédrine racémique) donne des résultats comparables, mais inconstants ¹²⁵⁰. L'injection d'*adréalone* provoque de l'hyperlacticémie ³⁶⁻³⁸⁻³⁹. L'*ergotamine*, agent sym-

patholytique a une action très inconstante sur la lacticémie qui est parfois augmentée, le plus souvent diminuée ¹⁷⁵⁻¹²⁰⁸ : l'hyperlacticémie adrénalinique n'est empêchée par l'ergotamine ¹²⁰⁶⁻¹²⁰⁸⁻¹²⁵² que chez l'animal anesthésié ⁶⁰⁰. *L'ergotoxine* provoquerait de l'hyperlacticémie ¹²⁰⁸. Les parasympathomimétiques tels que la *pilocarpine* ¹⁴⁹⁶⁻¹²⁵³, l'*ésérine* et la *choline* ¹²⁵³ provoquent de l'hyperlacticémie d'origine musculaire ¹²⁵³. La choline et la pilocarpine ne modifient pas la courbe d'hyperlacticémie due à l'administration de lactates ²⁰⁵. *L'atropine*, qui est un parasympatholytique, augmente aussi la lacticémie lorsqu'elle est employée à dose élevée ¹⁴⁹⁶ ; de plus l'atropine élève l'hyperlacticémie due à l'administration de lactate ²⁰⁵. A dose médicamenteuse l'atropine et la scopolamine sont sans effet sur la lacticémie ¹⁴⁶².

L'action des inhibiteurs de la glycolyse semblait *a priori* devoir empêcher ou diminuer la production de l'acide lactique dans l'organisme et par conséquent diminuer la lacticémie. Or, il n'en est rien ; le fluorure de sodium ¹⁵⁴² comme le *monoiodacétate de sodium* ¹⁵⁷¹⁻¹²⁴² et le *monobromacétate de sodium* ¹²³² provoquent de l'hyperlacticémie. Celle-ci a été attribuée à une adrénalinosécrétion d'origine centrale car elle fait défaut après splanchnicotomie. Le sulfate de magnésium renforce l'action hyperlacticémiant du fluorure de sodium ¹⁵⁴² et du monoiodacétate de sodium ¹⁵⁷¹. *La germanine* (205 B) qui est antiglycolytique *in vitro* est sans action sur la lacticémie ¹⁴⁶⁸.

Les substances qui stimulent le métabolisme musculaire, en particulier les agents hyperthermisants, peuvent provoquer de l'hyperlacticémie ⁴⁸⁹, elle a été constatée avec le *dinitrophénol* ¹³³⁻⁸⁷⁶⁻⁶⁵⁹⁻²¹⁶ avec la *tétrahydro-β-naphtylamine* ⁸. *L'hyperthermie provoquée* dans un but thérapeutique chez l'homme a également amené de l'hyperlacticémie ⁴⁸⁶. *La piqure thermique* augmente la lacticémie chez le lapin ³⁷.

Les poisons neuro-musculaires employés à dose non convulsivante ne paraissent concerner en rien le métabolisme lactique ; de fait si on excepte ceux de ces agents qui ont une action adrénalino-sécrétoire (voir plus haut) les variations de la lacticémie observées sont faibles, inconstantes ou nulles avec les corps suivants : *strychnine*, *caféine*, *hexétone*, *cocaïne* ¹⁴⁷ *camphre* ¹²⁰⁷. Au contraire, le *curare*, dont l'action paralyse les muscles, provoque de l'hypolacticémie lorsque les doses em-

ployées sont insuffisantes pour amener un besoin d'oxygène par paralysie des muscles respiratoires ¹²⁶⁹.

Diverses substances ont encore été essayées quant à leur action sur la lacticémie : le *bleu de méthylène* provoque une diminution de la lacticémie ⁵⁹², la *diurétine* provoque de l'hyperlacticémie ¹²³⁶⁻¹²⁸¹⁻⁵⁴⁹ ; les *sels biliaires* ont une action inconstante ¹⁵⁴⁸ ou nulle ¹⁵⁸⁶ ; le *venin de serpent* provoque parfois une diminution de la lacticémie ¹¹⁰³ ; l'ion *sodium* est sans action sur la lacticémie, alors que l'ion *potassium* l'augmenterait et l'ion *calcium* la diminuerait ¹²⁶⁹ ; l'ion *ammonium* provoque de l'hyperlacticémie disparaissant par splanchnicotomie ¹²⁷⁵.

L'action de divers agents physiques sur la lacticémie a été l'objet d'expériences assez nombreuses. L'influence du *froid* sur la lacticémie est peu nette, bien qu'elle puisse mettre en jeu l'influence du besoin d'oxygène circulatoire : la lacticémie du lapin augmente légèrement lorsque cet animal est placé dans un bain à 34° ⁵⁷⁴ ; mais en plaçant les animaux dans un bain à 10°, COLLAZO et MORELLI ²⁶⁷ n'observent pas de variations de la lacticémie ; SILVETTE et BRITTON ¹⁵⁰⁴ voient la lacticémie diminuer, si les animaux sont maintenus dans une chambre entre 0 et 5° ; GEIGER ⁵⁷⁴ et TANAKA ¹⁵⁷⁵ la voient augmenter si les animaux sont placés sur de la glace. Si le refroidissement est suffisant pour déclencher de l'hypothermie, la lacticémie s'élève et peut atteindre 1 g. par litre sous l'influence d'une adrénalinosécrétion d'origine centrale, quoique l'hyperlacticémie ne fasse pas complètement défaut après splanchnicotomie. La *chaleur* semble augmenter la lacticémie, il y a hyperlacticémie modérée chez les chiens placés dans un bain à 40° ²⁶⁷. L'action des *radiations* sur la lacticémie a aussi été recherchée : PINCUSSEN trouve que les radiations bleues et ultra-violettes (1) abaissent la lacticémie d'emblée, tandis que les autres couleurs commencent par augmenter la lacticémie avant de l'abaisser ¹³⁴⁹⁻¹³⁴⁷⁻¹³⁴⁸. L'irradiation par les rayons X de tissus sains (même s'ils appartiennent à un sujet cancéreux) abaisse transitoirement la lacticémie ⁶⁸⁴.

(1) L'irradiation de la nourriture par les ultra-violets provoque le même effet que l'irradiation des animaux eux-mêmes ¹³⁴⁵⁻¹³⁴⁶. Ce serait l'effet de la vitamine D. Dans le sang, comme dans le muscle et le foie, mais non dans le cœur, le rapport glucides/acide lactique s'élève sous l'influence des ultra-violets, ce qui pourrait s'interpréter dans le sens d'une augmentation de la resynthèse ¹³⁴⁵⁻¹³⁴⁶⁻¹³⁵⁰.

E. INFLUENCE DE L'ADMINISTRATION D'ACIDE LACTIQUE.

Quelle que soit la voie choisie pour l'administration de l'acide lactique, deux ordres de phénomènes viennent limiter les doses utilisables ; la toxicité de l'ion lactique (1), la perturbation de l'équilibre acido-basique que réalise l'acide lactique s'il est employé à l'état libre.

a) **Administration par voie intra-veineuse.** — Lorsque l'injection d'acide lactique est effectuée rapidement, il est illusoire, bien que cela ait été tenté ^{1520 bis}, de chercher à déterminer la lacticémie maxima qui en résulte. La durée de cette hyperlacticémie est d'autant plus longue que les doses injectées sont plus élevées : une injection de 0,3 g. faite au lapin produit une hyperlacticémie durant de 1/2 heure à 1 heure ⁶⁸¹ ; une injection de 0,5 g. par kg. faite au chien provoque une hyperlacticémie durant 1 à 2 heures ¹³⁰⁹ ; des doses relativement faibles ont cependant donné à RIEGEL ¹³⁸² des hyperlacticémies prolongées de plus de 2 heures ; pour des doses plus élevées ²⁸⁰⁻¹⁴⁵⁸⁻¹²⁶⁹⁻⁷³⁹ l'hyperlacticémie est plus durable. Chez l'homme on injecte le plus souvent des doses d'acide lactique comprises entre 2 et 4 g., mais sous forme de lactate de sodium (2) ; la lacticémie mesurée

(1) a) Par la voie *intra-veineuse*, les doses minima mortelles seraient de 0,35 g. d'acide lactique par kg. chez le lapin ¹⁴⁶⁸, de 2 g. de lactate de sodium chez le chien ¹⁴⁶ ; b) en *injection sous-cutanée* d'après FÜRTH et ENGEL ⁵³⁵, la souris meurt avec 2-4 g. de lactate de sodium, tandis que le rat supporterait des doses de 2 g. par kg. et par jour ; c) les doses supportées par la *voie digestive* sont beaucoup plus élevées que par les autres voies : le cobaye ne succombe qu'à des doses de 10 g. d'acide lactique ²⁷⁸ ; le lapin supporte 2,5 g. de lactate de sodium, mais FÜRTH et ENGEL ⁵³⁵ ont observé la mort d'un lapin après administration de 1,2 g. de lactate de lithium par kg en deux prises égales. Un nourrisson de 5 kg. supporte sans trouble 16 g. d'acide lactique par jour ¹⁶⁸. L'acide sarcolactique est moins toxique que son antipode ¹³¹².

Certains auteurs ont cherché à assigner à la lacticémie une valeur limite supérieure compatible avec la vie, on a pu la situer aux environs de 2 g. par litre de sang chez le lapin ¹³⁰⁹, mais des valeurs bien supérieures ont pu être observées chez le même animal ²⁹³.

(2) D'après HAHN ⁶⁵², l'action du sel de sodium et celle de l'acide sont analogues chez l'animal. Toutefois le lactate de calcium ne produit qu'une hyperlacticémie de courte durée à laquelle succède de l'hypolacticémie ¹¹⁶⁶ imputable d'après les résultats d'ODASHIMA ¹²⁶⁹ à une action spécifique de Ca.

quelques instants après l'injection est augmentée de 20 à 30 cg. par litre ; elle revient à la normale en 1/4 d'heure à 1/2 heure ⁹⁻¹³³⁷⁻¹⁴⁸¹⁻¹⁴³²⁻²²³, ou seulement en 3/4 d'heure à 1 heure ⁶⁷¹⁻⁸⁴⁴ ; l'injection de doses pouvant atteindre 12 g. ne prolonge pas au delà d'une heure l'hyperlacticémie ³⁷⁰. La disparition de l'hyperlacticémie semble se faire en deux phases : dans la première phase, la disparition de l'excès d'acide est très rapide (les 2/3 en moins de 10 minutes ¹³⁸², les 9/10^e en 15 minutes ⁶⁷¹), ce qui correspond sans doute à la diffusion de l'acide dans les tissus ; dans la 2^e phase, la disparition est lente et traduit la vitesse d'utilisation de l'acide lactique par l'organisme ¹³⁸².

Si à l'injection rapide, on substitue la perfusion lente on obtient des résultats différents. Il est possible de réaliser par cette méthode des hyperlacticémies considérables (4 g. par litre ²⁹³). L'acide libre disparaît plus rapidement du sang que le lactate de Na et cela à cause des modifications du pH qu'entraîne la perfusion de fortes quantités d'acide libre ²⁹³. L'organisme utilise bien plus rapidement l'acide l - (+) - lactique perfusé que l'acide d' - (—) - lactique ¹⁹³.

b) **Administration par voie sous-cutanée.** — L'injection de 3 g. de lactate faite au lapin provoque de l'hyperlacticémie qui n'apparaît qu'au bout de 6 à 9 heures et disparaît vers la 12^e heure ¹³⁰⁹.

c) **Administration par voie buccale.** — L'hyperlacticémie maxima consécutive à l'ingestion d'acide lactique demande plusieurs heures pour s'établir chez l'animal ; elle peut être considérable et atteindre 4 g. ²⁷⁸, et peut persister 12 heures ¹³⁰⁹ ; chez l'homme, l'ingestion de 10 à 15 g. d'acide lactique provoque une hyperlacticémie qui dure 2 à 3 heures avec un maximum observé au bout d'une heure déjà ⁸⁴⁴ ou seulement au cours de la 2^e heure ¹⁰⁷².

F. INFLUENCE DE DIVERSES SUBSTANCES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE TRANSFORMÉES EN ACIDE LACTIQUE DANS L'ORGANISME.

Nombre d'expérimentateurs se sont posé la question de savoir si l'organisme serait capable de transformer en acide lactique d'autres substances que ses glucides constitutifs ; ils ont recherché pour cela si l'administration de substances déterminées

augmentait la lacticémie. Les substances essayées peuvent se répartir en deux groupes : produits de dégradation des glucides (et substances voisines) ; oses, osides et itols.

a) **Produits de dégradation des glucides (et substances voisines).**

— L'*aldéhyde acétique* produit de l'hyperlacticémie, qu'il soit ingéré⁸⁷⁹ ou injecté par voie veineuse²⁸⁰⁻²⁸¹⁻²⁶⁸⁻¹⁶⁸⁸. L'hyperlacticémie serait due à une augmentation de la glycogénolyse ainsi qu'il ressort de dosages faits comparativement dans le sang artériel et veineux du muscle¹⁶⁸⁸.

Le *méthylglyoxal* injecté au lapin par voie intra-veineuse a produit¹⁴⁶⁸ une forte élévation de la lacticémie sitôt après l'injection. La *dihydroxyacétone*, à la dose de 100 g. *per os* augmente la lacticémie de l'homme²²⁷ ; à la dose de 2 g. en injection intra-veineuse elle ne modifie pas la lacticémie du lapin¹⁴⁶⁸. Le *glycérol*, à la dose de 100 g. *per os*, ne modifie pas la lacticémie de l'homme²²⁷, tandis qu'en injection intra-péritonéale, il augmenterait la lacticémie du lapin⁸⁸⁶. L'*acide propionique*⁸⁷⁹ (1), l'*acide β-hydroxybutyrique*⁸⁷⁹⁻²⁶⁷, l'*acide acétyl-acétique*²⁶⁷⁻²⁸⁰⁻²⁸¹ l'*acétate de sodium* et l'*acétate d'éthyle*, de même que l'*alanine*²⁸⁰⁻²⁸¹ ne modifient pas de façon nette la lacticémie, ils l'abaissent souvent.

b) **Oses, osides et itols.** — Tous les auteurs (2) sont d'accord pour attribuer au *fructose* une influence hyperlacticémiant, quel que soit son mode d'administration. Au contraire, avec le *glucose*, les résultats sont contradictoires, certains auteurs (3) ayant noté une augmentation de la lacticémie, moindre d'ailleurs qu'avec le fructose, alors que d'autres (4), employant les mêmes doses et les mêmes voies d'administration, ont vu la lacticémie rester inchangée, ou même s'abaisser. Dans les expériences bien réglées de WIERZUCHOWSKI¹⁶⁸⁴⁻¹⁶⁸⁵⁻¹⁶⁸⁶⁻¹⁶⁸⁷⁻¹⁶⁸¹⁻¹⁶⁹⁰, la perfusion de glu-

(1) L'acide propionique provoque cependant de la lacticurie¹⁴².

(2) 927-227-1408-886. En perfusion, à raison de 2 g. par heure, le fructose élève de 50 cg. par litre la lacticémie du chien au bout de 3 heures de perfusion¹⁶⁸⁵⁻¹⁶⁸⁶⁻¹⁶⁸⁸⁻¹⁶⁹¹ ; l'ingestion de 2 g. de fructose augmente de 25 cg. la lacticémie du chien¹⁵³⁰. Pour certains auteurs l'hyperlacticémie serait inconstante²⁸⁰⁻²⁸¹.

(3) 412-827-1681-581-873-1524-886.

(4) 927-1120-1191-227-1468-786-890-283-1408-1530.

cose faite au chien produit de l'hyperlacticémie; l'augmentation maxima est de 30 cg. par litre, elle est atteinte dans des perfusions de 7 g. de glucose par heure ¹⁶⁸¹. Le *mannose* en injection intra-péritonéale augmenterait la lacticémie du lapin ⁸⁸⁶. Le *galactose* n'augmente la lacticémie ni à la suite d'ingestion ²²⁷, ni pendant la perfusion ¹⁶⁸⁵⁻¹⁶⁸⁶⁻¹⁶⁹⁰ (1). KOIKE ⁸⁸⁶ toutefois a noté de l'hyperlacticémie consécutive à l'injection intra-péritonéale de galactose. L'*arabinose* ⁸⁸⁶ et le *xylose* ⁸⁸⁶⁻¹⁴¹ n'augmentent pas la lacticémie; l'arabinose la diminuerait même ²⁸⁰⁻²⁸¹. Le *saccharose* administré par voie intra-veineuse est sans action ¹⁵³⁰, tandis que par voie buccale, il provoque une hyperlacticémie ²⁶³⁻²⁶⁴⁻²²⁷ due à la libération de fructose ¹⁵³⁰. Pourtant en faisant ingérer, au mouton il est vrai, 100 g. de saccharose avec 250 g. d'amidon, on n'a pas constaté d'hyperlacticémie ¹³. Le *maltose* ne provoque pas d'augmentation de la lacticémie s'il est donné *per os* ²²⁷⁻¹⁵³⁰, alors qu'il en provoquerait par injection intra-péritonéale ⁸⁸⁶ ou par perfusion lente ¹⁶⁸⁷⁻¹⁶⁹⁰. Le *lactose* ne provoque pas d'hyperlacticémie ²²⁷⁻¹⁵³⁰⁻⁸⁸⁶. L'*amidon* administré conjointement au saccharose n'augmente pas la lacticémie ¹³. L'injection intra-veineuse continue d'*inositol* ¹⁶⁸⁸⁻¹⁶⁹¹ de même que l'injection intra-péritonéale de *sorbitol* ⁸⁸⁶ produisent de l'hyperlacticémie.

G. INFLUENCE DE L'ALIMENTATION ET DU JEUNE.

La lacticémie de base ne semble pas affectée de façon définie par le régime alimentaire ou par le jeûne et l'on a trouvé chez le chien des valeurs identiques après des périodes de 10 jours pendant lesquelles l'animal fut soumis à un régime protéidique ou glucidique, ou au jeûne ¹⁶⁸⁹. D'après certains auteurs ²⁶⁷⁻¹⁵⁴³, cependant, la lacticémie serait augmentée sous l'influence du régime protéidique. Les variations observées sous l'influence d'un régime glucidique ²⁶⁷ sont trop irrégulières pour être prises en considération. Le régime lipidique abaisse la lacticémie du chien ²⁶⁷. Il y a également une tendance à la diminution de la lacticémie chez l'homme soumis à un régime protéido-grassex

(1) Le travail musculaire provoquerait la formation d'acide lactique à partir du galactose ¹⁶⁸².

pendant 3 jours, mais il y aurait augmentation lorsque le régime est glucido-grasieux ⁷³⁷. Les variations de la lacticémie chez la chèvre, en fonction de l'alimentation, n'ont pas été nettes ⁹¹⁶.

Si, comme l'ont observé WIERZUCHOWSKI et SEKURACKI, le régime alimentaire est sans influence sur la lacticémie de base, il joue au contraire un rôle important dans le degré de l'hyperlacticémie provoquée par le fructose administré par la voie intra-veineuse ; l'hyperlacticémie, qui est très marquée après une période de jeûne, est moins marquée lorsque l'animal a été soumis à une période égale de régime protéidique : elle est la plus faible après un régime glucidique ¹⁶⁸⁹.

Le jeûne n'aurait guère d'influence sur la lacticémie si on en juge d'après les travaux de ALLCROFT et STRAND ¹³ sur le mouton. Chez le chien, COLLAZO et MORELLI ²⁶⁷ observèrent une diminution de la lacticémie au deuxième jour de jeûne, puis une augmentation vers les 5^e-12^e jours ; chez le lapin, HOSAKA ^{761 bis} note une diminution de la lacticémie. Chez l'homme on a noté un abaissement de la lacticémie ⁸⁷³ sous l'influence du jeûne, ou une augmentation ¹⁴⁶²⁻¹²³⁷. SCHÖNFELD ¹⁴⁷⁴ a vu la lacticémie du nourrisson augmenter légèrement après un jeûne de 16 heures. L'hyperlacticémie provoquée par le lactate de sodium n'est pas modifiée par le jeûne ¹⁴⁵⁸. Celui-ci augmenterait, au contraire, l'hyperlacticémie due au fructose ¹⁶⁸⁹.

L'ingestion des aliments, quels qu'ils soient, exerce généralement une action immédiate sur la lacticémie qui s'élève constamment pendant 1 à 3 heures ; l'hyperlacticémie post-prandiale a été observée chez le lapin et le chien ²⁶⁷, chez l'homme ¹⁵²⁴, chez le nourrisson ¹⁷⁴. Sans doute la nature des aliments doit-elle intervenir pour déterminer le degré de l'hyperlacticémie, ce qui permettrait d'expliquer que d'autres auteurs n'ont observé aucune variation ¹⁴⁶². De fait, un repas constitué exclusivement par des graisses provoquerait une diminution de la lacticémie ⁵⁸¹⁻²⁶⁷. L'injection intra-veineuse d'ovalbumine, constituant un véritable repas protéidique, ne paraît pas provoquer de variations définies ²⁶⁷ ; de même, JERVELL ⁷⁹², au cours de ses expériences entreprises sur l'homme, ne put observer d'augmentation de la lacticémie, après un repas composé de 200 g. de pain et de 200 g. de lait. Par contre, sous l'influence d'un repas gluci-

dique, une augmentation a été observée chez le chien ²⁶⁷⁻¹³ (1).

Il semble donc que l'hyperlacticémie post-prandiale se manifeste à la suite de repas complets, tandis qu'elle manque après une alimentation restreinte.

En résumé, le sang de tous les animaux étudiés dans ce but contient de l'acide lactique. La lacticémie humaine est d'environ 10-20 cg. par litre, le plasma étant plus riche en acide lactique que les globules. L'acide lactique sanguin prend en partie sa source dans la glycolyse, par les éléments figurés du sang, du glucose et éventuellement d'autres glucides. Une oxygénation défectueuse, de même qu'une activité musculaire intense, augmente la lacticémie.

(1) La lacticémie du mouton, au contraire n'est pas modifiée ¹³.



CHAPITRE II

LYMPHE. TRANSSUDATS ET EXSUDATS. LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

LYMPHE

La présence d'acide lactique dans la lymphe a été reconnue en 1869, antérieurement à la présence de cette substance dans le sang ³²⁶.

Néanmoins, le dosage de l'acide lactique dans la lymphe et la recherche des variations comparées du taux de l'acide lactique dans ce liquide et dans les autres humeurs de l'organisme semblent n'avoir attiré que fort peu les divers expérimentateurs. Des travaux de HOJO ⁷⁴² et de ceux de KIKUTA ⁸⁶¹, il résulte que la lymphe est généralement plus riche en acide lactique que le sang total ; les facteurs capables de faire varier la lacticémie font varier dans le même sens le taux de l'acide lactique dans la lymphe et, le plus souvent, les variations sont plus prononcées dans la lymphe que dans le sang ⁸⁶¹⁻⁸⁶²⁻⁸⁶³.

TRANSSUDATS ET EXSUDATS

Bien que ces liquides reconnaissent une origine pathologique, il est classique de les rapprocher de la lymphe, pour leur étude chimique, en raison de l'analogie de leur composition.

La grande diffusibilité de l'acide lactique permettait de prévoir que cette substance se rencontrerait dans les transsudats et les exsudats comme on la rencontre dans la lymphe. Sa présence a été notée dans le liquide péricardique du bœuf par KÜLZ ⁹¹³. BARNETT et Mc KENNEY ⁸² l'ont retrouvé d'une façon générale dans les exsudats et les transsudats.

Dans les *transsudats*, le taux de l'acide lactique est générale-

ment faible, parfois inférieur à celui du sang, parfois légèrement supérieur (1).

Dans les *exsudats*, le taux de l'acide lactique est plus élevé que dans les *transsudats* et dépasse largement le taux de la lactémie (1). Les valeurs les plus élevées se rencontrent dans les exsudats des cancéreux et surtout dans les liquides purulents, ce qui tient au pouvoir glycolytique des leucocytes et des germes microbiens ⁸². La teneur en sucre des exsudats, souvent fortement diminuée, l'est d'autant plus que la teneur en acide lactique est plus élevée ¹⁰⁷⁵⁻⁶⁹⁵ (2).

Les leucocytes d'exsudats possèdent un pouvoir glycolytique aérobie particulièrement élevé, ce qui les distingue des leucocytes sanguins normaux, pour les rapprocher de ceux qu'on rencontre dans la leucémie ⁸⁴⁷. L'activité glycolytique des leucocytes mononucléaires rencontrés dans les exsudats diffère de celle des polynucléaires ; CHELLE et MAURIAC ²⁴⁵ l'ont noté dès 1914 ; MENKIN et WARNER ¹¹²³ le confirment dans une certaine mesure, en montrant qu'il se produit une brusque augmentation du taux de l'acide lactique dans les exsudats pleuraux (obtenus par injection d'essence de térébenthine), lorsque la formule cytologique acquiert une prédominance leucocytaire.

LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

L'acide lactique a été isolé du liquide céphalo-rachidien en 1906 ⁵³⁸. Sa présence a été notée aussi en 1907 ⁹⁵⁵. En 1917, LEVINSON ⁹⁷¹ suggère que l'augmentation de l'acidité du liquide céphalo-rachidien des méningitiques pouvait être due à la formation d'acide lactique, et en 1923 ⁹⁷², il montre que le liquide céphalo-rachidien normal contient de l'acide lactique, mais n'en contient que des traces. Des dosages ultérieurs donnent pour la lactiorachie les valeurs assez variables qui seraient comprises selon les auteurs entre les limites suivantes : a) entre 2, 7 et 5,1 cg. par litre ¹⁰⁸ ; b) entre 6, 3 et 10, 3 cg. par litre ¹²³⁵ ; c) entre

(1) Liquide d'œdème ⁴⁴⁶. Transsudats et exsudats péritonéaux et pleuraux ⁸²⁻¹⁴⁵⁰⁻¹⁰⁷⁵⁻⁵²¹.

(2) Dans les exsudats des cancéreux, la teneur en glucose est relativement élevée ; sans doute l'acide lactique provient-il ici plutôt du glucose sanguin que du glucose de l'exsudat ⁴⁵⁰⁻⁵²¹.

8 et 27 cg. % ⁵⁹⁸⁻³⁹⁸ avec des valeurs le plus souvent comprises entre 8 et 20 cg. par litre ⁸⁶⁵⁻¹⁴⁴⁹⁻¹⁷⁰⁰⁻¹⁷⁰¹⁻¹⁰⁷⁴⁻¹⁵⁴⁷⁻⁵⁷⁷⁻¹⁵²³⁻¹⁴⁴⁰⁻¹²⁰⁰.

La comparaison de la lacticémie à la lacticorachie a souvent été tentée, dans le but, avoué ou non, d'apporter un argument à l'hypothèse de l'origine du liquide céphalo-rachidien par dialyse du sang. Certains auteurs ¹⁷⁰⁰⁻¹⁷⁰¹⁻¹⁰⁷⁴ (employant la méthode colorimétrique de MENDEL et GOLDSCHIEDER), notent que le liquide céphalo-rachidien, comme le plasma, est plus riche en acide lactique que le sang total. Au contraire, d'autres auteurs (employant la méthode titrimétrique de CLAUSEN) trouvent que le liquide céphalo-rachidien est moins riche en acide lactique que le sang total ⁸⁶⁵⁻⁵⁹⁸⁻¹⁷⁰⁹⁻¹⁴⁴⁰⁻¹⁷⁰⁸, le rapport acide lactique du liquide céphalo-rachidien/acide lactique du sang varierait de 60 à 96 % et oscillerait le plus souvent autour de 80 %.

DULCY ³⁹⁸ croit pouvoir appliquer à l'acide lactique la loi de diffusion des corps dissous à travers les membranes semi-perméables, loi que DERRIEN a montré s'appliquer à divers constituants du liquide céphalo-rachidien ; la divergence des résultats expérimentaux que nous venons de rapporter engage à la prudence et ne nous permet pas de tirer de conclusions.

La lacticorachie varie comme la lacticémie et augmente, comme cette dernière, sous diverses influences physiologiques ou pathologiques : exercice physique ¹⁷⁰⁰, travail de l'accouchement ¹⁵⁸³, épilepsie ⁸⁶⁵⁻¹²³⁵, éclampsie ⁵³⁸⁻¹⁴⁴⁹⁻¹⁷²⁴, troubles circulatoires des cardiaques ⁶⁶³. D'après BEHRENDT et HELM ¹⁰⁸, pourtant, l'augmentation de la lacticémie n'est pas toujours suivie par une augmentation de la lacticorachie.

L'acide lactique du liquide céphalo-rachidien, qui semble pouvoir provenir du sang, peut-il reconnaître aussi d'autres sources, peut-il se former, *in situ*, aux dépens du glucose, en d'autres termes, existe-t-il une glycolyse dans le liquide céphalo-rachidien normal ?

Pouvoir glycolytique du liquide céphalo-rachidien normal. — NAWRATZKI ¹²¹³, dès 1897, observe que le liquide céphalo-rachidien, surtout s'il contient un grand nombre d'éléments cellulaires, perd une partie de son pouvoir réducteur, par conservation *in vitro* ; rapprochant ce phénomène de la glycolyse du sang, il l'attribue à l'action d'un ferment d'origine leucocytaire, en écartant toute intervention des bactéries du fait de la pré-

cocité des phénomènes observés. BORBERG ¹⁵³ n'observe qu'une très faible diminution du pouvoir réducteur du liquide céphalo-rachidien conservé stérilement ; au contraire, il note que le liquide céphalo-rachidien, prélevé à intervalles réguliers sur un cadavre, perd peu à peu son pouvoir réducteur et il attribue ce fait à une transformation du glucose en acide lactique (ou en dihydroxy-acétone). Avant lui, d'autres auteurs n'avaient pu mettre en évidence le ferment glycolytique dans le liquide céphalo-rachidien ¹³⁰⁷⁻⁹⁷³⁻¹¹⁸³. Plus près de nous, divers auteurs ont signalé l'absence de glycolyse dans le liquide céphalo-rachidien normal ¹⁴⁴⁹⁻⁴⁶⁹⁻¹⁴⁴⁰.

CHEVASSUT ²⁴⁶ prétend, au contraire, que le liquide céphalo-rachidien normal est capable de glycolyser le glucose mais ses résultats ont été obtenus par une méthode tellement critiquable qu'ils semblent ne pas devoir être retenus. FASOLD et SCHMIDT ⁴⁶⁹ montrent bien l'importance, entrevue par NAWRATZKI, des éléments cellulaires : dans un liquide normal, privé par centrifugation de ses éléments cellulaires il n'y a pas de glycolyse ; la glycolyse (1) existe, au contraire, faible et lente, s'il persiste des cellules et, dans ce cas, la quantité d'acide lactique formée ne correspond nullement au glucose disparu (2). Cependant, SCHMIDT ¹⁴⁶¹ croit que les ferments leucocytaires n'interviennent que pour une faible part dans la glycolyse, qui serait due surtout à des microorganismes et ne se produirait pas dans les liquides céphalo-rachidiens stériles. Dans les liquides céphalo-rachidiens pathologiques, le pouvoir glycolytique est souvent très augmenté du fait de l'apport des ferments élaborés par les leucocytes vivants ou morts, par les cellules, par les germes microbiens, et, aussi, *in vivo*, par les cellules enflammées des méninges.

En résumé, le liquide céphalo-rachidien contient une faible quantité d'acide lactique (10-20 cg.) qui ne paraît pas se former normalement *in situ*, mais qui prend sans doute sa source dans le sang.

(1) Pour FASOLD et SCHMIDT, il n'y aurait pas « glycolyse » mais ils donnent à ce terme un sens restreint (formation d'acide lactique en quantité correspondant au sucre disparu) alors que nous lui gardons son sens originel (disparition du sucre). GELDRICH ⁵⁷⁷ insiste déjà sur cette ambiguïté et indique la nécessité de préciser le sens dans lequel le terme glycolyse est employé.

(2) NAGAI ¹²⁰⁰ (1934), confirme ces faits. Pour de SANCTIS, KILLIAN et GARCIA ¹⁴⁴⁰ 70 % du sucre disparu se retrouvent sous forme d'acide lactique.

CHAPITRE III

PRODUITS BIOLOGIQUES DIVERS

URINE

BERZELIUS ¹²³ identifia à l'acide lactique l'acide organique de l'urine que THÉNARD avait pris pour de l'acide acétique. L'acide lactique fut d'abord rencontré dans des urines pathologiques : urines de leucémiques ¹¹⁸²⁻⁷⁸⁵, d'hépatiques ¹⁴⁸⁰, d'ostéomalaciques ¹¹⁶⁸⁻⁹²⁶, de diabétiques ¹⁶² et aussi dans les urines de sujets atteints de trichinose ¹⁵⁰⁶. L'acide lactique fut ensuite trouvé dans l'urine de sujets ayant effectué des exercices musculaires intenses, puis dans l'urine d'animaux hépatectomisés ou soumis à diverses conditions expérimentales.

La présence d'acide lactique dans l'urine normale est depuis longtemps sujette à controverse. En 1850, LEHMANN ⁹⁵⁰ affirmait cette présence dans l'urine normale, alors que trois ans auparavant, LIEBIG ⁹⁸⁰ n'avait pu retrouver d'acide lactique dans l'urine de sujets ayant absorbé du lactate. Les travaux postérieurs concluent les uns à la présence d'acide lactique ⁹²⁶, les autres à son absence de l'urine normale ⁷⁰¹. En 1897, v. TERRAY ¹⁵⁸⁷ isole de l'urine d'homme et de chien, sous forme de sel de zinc, un produit fournissant la réaction d'UFFELMANN et qu'il pense être de l'acide lactique. RYFFEL ¹⁴²³ estime l'acide lactique urinaire par colorimétrie de l'acétaldéhyde formé par oxydation ; il indique une moyenne de 6 cg. par litre. CLAUSEN ²⁵² estime à 11 cg. par litre la teneur en acide lactique de l'urine normale ; JERVELL ⁷⁹² indique des valeurs supérieures (28 cg. par litre). Pour LAFARGUE ⁹²²⁻⁹²³ l'acide lactique forme environ 5 % des acides organiques urinaires et l'excrétion journalière de cette substance serait de 1,5 à 6,5 cg.

Les écarts considérables entre les diverses valeurs proposées

pour la lacticurie sont dus à ce que les méthodes de dosage sont loin d'être spécifiques ; il peut néanmoins paraître excessif de prétendre que rien de ce que l'on dose comme acide lactique ne soit de l'acide lactique ⁹⁸¹, bien qu'en partant de 8 litres d'urine on n'ait pu arriver à isoler l'acide lactique à l'état de lactate de zinc ⁴⁹⁷.

Lorsque l'acide lactique passe dans l'urine, il n'y parvient pas par simple diffusion ⁷⁹² ; il y a excrétion, et HEWLETT ⁷⁰³ pense que l'acide lactique est une substance à seuil qui ne passe dans l'urine que pour des lacticémies supérieures à 30-40 cg. par litre.

Etudions maintenant les divers facteurs proposés qui provoquent le passage d'acide lactique dans l'urine :

1° Administration d'acide lactique ou de lactates. — LIEBIG n'avait pu retrouver d'acide lactique dans l'urine de sujets ayant absorbé de fortes quantités de lactates. L'emploi de techniques plus sensibles a cependant permis de retrouver de l'acide lactique dans l'urine du chien et du lapin ayant reçu une injection sous-cutanée de lactate ¹⁵⁸⁷⁻¹²²⁶. PARNAS ¹³¹² a montré que l'acide lactique dextrogyre (naturel) était presque entièrement métabolisé, tandis que l'isomère lévogyre, peu métabolisé et d'ailleurs toxique, est excrété dans l'urine en forte proportion ; le racémique est dédoublé dans l'organisme et l'isomère lévogyre passe dans l'urine ; CORI ²⁰⁵ confirme ces résultats, mais (de même que FASOLD ⁴⁶⁸ chez le nourrisson), il ne peut retrouver de lactate dans l'urine après administration de l'isomère dextrogyre (1).

L'excrétion d'acide lactique après injection intra-veineuse de lactate racémique dépend sans doute de la dose injectée : RIEGEL ¹³⁸² n'a pas observé de lacticurie, tandis qu'ABRAMSON et EGGLETON ³ ont retrouvé jusqu'à 40 % de la dose injectée (qui était d'ailleurs élevée).

2° Exercice musculaire. — La présence d'acide lactique dans l'urine après travail musculaire a été entrevue par SPIRO ¹⁵²⁵ en 1877 ; elle fut confirmée par la suite ²⁵⁷⁻¹¹⁸⁰⁻⁷⁹¹⁻¹⁴²⁴. FLOESSNER et KUTSCHER ⁴⁹⁷ isolèrent 15 g. d'acide lactique dextrogyre à

(1) Quelques essais personnels nous ont montré que l'élimination d'acide lactique était précoce, durable mais faible : après ingestion de 4 g. d'acide racémique on trouve au total 0,15 g. environ d'acide lactique éliminé en 7 heures.

partir de 70 litres d'urine prélevée chez des sportifs après exercice violent.

La quantité d'acide lactique excrétée est fonction de l'effort musculaire ¹³⁷⁵, JERVELL ⁷⁹² a montré que la lacticurie ne devient importante que si le travail musculaire est suffisamment intense, s'il dépasse 800 kgm. par minute ; pour un travail d'une intensité telle qu'il ne peut être prolongé plus de 10 à 15 minutes, on peut obtenir une lacticurie de 10 g. par litre ¹²⁰⁴⁻¹⁴⁵². La lutte, la boxe, la course de vitesse donnent des lacticuries bien supérieures à celles que provoquent la course de fond, la bicyclette, le lever du poids ¹⁴⁵². SNAPPER et GRÜNBAUM ^{1515 à 1519} ont étudié la lacticurie consécutive au foot-ball, à la course, à la nage, au canotage, ils ont noté que l'élimination urinaire de l'acide lactique était moindre par temps chaud, car la sueur constituait alors une voie supplémentaire abondante d'excrétion. JERVELL ⁷⁹² a d'ailleurs calculé que la quantité d'acide lactique éliminée par l'urine était faible (0,3 à 2 %) par rapport à la quantité que l'on pouvait calculer s'être formée dans l'organisme. L'excrétion urinaire est maxima dans le second quart d'heure qui suit l'effort ⁹⁸¹⁻¹³⁷⁵.

L'entraînement à l'effort a semblé amener une forte diminution de la lacticurie ²²⁶⁻⁹⁷⁴, mais cela n'a pas été toujours retrouvé ⁹⁸¹⁻⁶⁹⁶. Le massage n'augmente pas la lacticurie, mais si le massage est suivi d'un exercice musculaire, la diurèse et la lacticurie augmentent plus que sous l'influence de l'exercice seul ⁶⁹⁷.

3° **Anoxie.** — Le séjour dans une atmosphère pauvre en oxygène provoque de la lacticurie ²⁶⁻¹⁵⁸⁷ ; il en est de même du séjour en altitude ⁸¹ et, *a fortiori*, de l'exercice en altitude ¹⁴⁵³. L'asphyxie qui accompagne la noyade peut ajouter ses effets à ceux de l'exercice musculaire pour expliquer la présence d'une forte quantité d'acide lactique dans l'urine des noyés ⁵⁹⁵.

L'intoxication oxycarbonée s'accompagne de lacticurie ²⁶⁻¹¹⁸⁹. Au cours de l'intoxication cyanhydrique, une forte proportion des lactates injectés par voie sous-cutanée est éliminée par l'urine ¹⁵⁰⁰.

4° **Suroxygénation.** — L'inhalation d'oxygène au cours de l'exercice musculaire provoque une diminution et même la disparition de l'acide lactique urinaire ⁴⁷²⁻⁷⁰²⁻⁷⁰³.

5° **Alcalose.** — L'administration de carbonate de sodium provoque une forte lacticurie chez le lapin, le chat et le chien ¹⁰⁴⁵⁻¹⁰⁴⁸. Chez l'homme, l'administration de bicarbonate provoque de l'hyperlacticurie ¹⁰⁴⁵⁻⁷⁹². L'alcalose provoquée par le carbonate de sodium est sans influence sur l'excrétion d'acide lactique chez le lapin après administration de lactate de lithium ⁵³⁵.

6° **Administration de glucides et de substances voisines.** — L'administration de *glucose* ⁵³²⁻²⁷⁶, de *fructose* ¹¹⁷² augmente la lacticurie de l'homme ou du chien ¹⁶⁸⁵⁻¹⁶⁸⁶. Dans l'injection intra-veineuse lente continue de sucres, c'est le *fructase* puis le *galactose* et enfin le glucose qui provoquent les lacticuries les plus marquées ; les variations de la lacticémie et de la lacticurie sont parallèles ¹⁶⁸⁵⁻¹⁶⁸⁶. Le glucose est sans influence sur la quantité d'acide lactique excrétée après administration de lactate ⁵³⁵. L'*inositol* injecté au lapin par voie hypodermique provoque une élimination urinaire d'acide lactique ¹¹⁰⁰.

La *dihydroxyacétone* ⁷⁷⁹ et l'*acide pyruvique* ¹¹⁰¹ provoquent des excrétions urinaires d'acide lactique ; avec le pyruvate, l'acide éliminé est racémique.

7° **Composés divers.** — Les *acides formique, propionique, butyrique, malonique, β -hydroxybutyrique* et l'*acide monochloracétique*, administrés par injection intra-veineuse ou sous-cutanée, au chien, ont provoqué de l'hyperlacticurie ; l'*acide acétique* n'en provoque pas ⁸⁷⁸. Ne voulant pas admettre la possibilité d'une α -oxydation qu'avaient invoquée BLUM et WORINGER ¹⁴², KNOOP et JOST ⁸⁷⁹ ont pensé que la lacticurie secondaire à l'injection de l'acide propionique (et aussi de l'acide β -hydroxybutyrique) était due une irritation du rein, car elle ne s'accompagnait pas d'hyperlacticémie. L'apparition d'acide lactique dans l'urine à la suite de l'administration d'*alanine* est le témoin de l'existence de processus de désamination dans l'organisme ¹²³¹. L'*acétaldéhyde* produit une augmentation du taux de l'acide lactique urinaire ⁸⁷⁹.

La *cocaïne* ²⁷⁻¹⁶⁰⁵, la *morphine*, le *nitrite d'amyle*, la *vératrine*, le *curare* ²⁷⁻²⁶⁻²⁹ provoquent un certain degré de lacticurie qu'on a pu rapporter à l'anoxie ²⁷.

Les effets de l'*adrénaline* et de l'*insuline* seront étudiés avec ces substances p. 148 et p. 151.

Les *sels biliaires* diminuent la lacticurie après administration de lactate chez l'animal intoxiqué par l'acide cyanhydrique ¹⁵⁰⁰. D'après TERAOKA ¹⁵⁸⁶ les sels biliaires favoriseraient la resynthèse du glycogène hépatique. Mais YNUKI ¹⁷¹⁶ rapporte à un pouvoir empêchant des sels biliaires sur la resynthèse l'hyperlacticémie observée dans l'ictère.

8° **Jeûne.** — L'excrétion urinaire d'acide lactique se ferait à la même concentration chez les lapins soumis au jeûne et chez les lapins normalement alimentés, mais ceux-ci ont une diurèse plus abondante que ceux-là ¹⁰⁴⁵.

9° **Agents physiques.** — ARAKI ²⁹ a attribué à l'anoxie la lacticurie provoquée par le *froid* chez le lapin; FÜRTH ⁵³² a confirmé les effets de l'hypothermie sur l'acide lactique urinaire et GLAESSNER ⁵⁹⁵ fait intervenir ce facteur, entre autres, pour expliquer l'augmentation de l'acide lactique de l'urine des noyés. La *chaleur* ne semble pas avoir d'action sur l'élimination urinaire de l'acide lactique, mais elle en a sur l'élimination sudorale ¹⁴²⁴.

En résumé, l'urine ne contient normalement que de faibles quantités d'acide lactique. La lacticurie est augmentée sous l'influence des agents qui provoquent une hyperlacticémie franche.

CHYLE. CHYME. FÈCES

Le *chyle* et le *chyme*, d'après LEHMANN ^{in 607} contiendraient de l'acide lactique.

La présence d'acide lactique dans les *fèces* est signalée par GORUP-BESANEZ. Les fèces ne contiennent que des quantités très faibles d'acide lactique, 0,2 à 0,5 mg. pour 5-10 g. de matières de sujets adultes ¹³⁵³. L'influence de l'alimentation a été étudiée par GERSTLEY, WANG, BOYDEN et WOOD ⁵⁸⁴.

AZAROLA et COLLAZO ⁶³ ont étudié l'influence de l'alimentation sur la teneur en acide lactique du contenu intestinal du rat.

SUEUR

ANSELMINO ¹⁹ fut le premier à isoler de la sueur un acide qu'il prit pour de l'acide acétique mais que BERZELIUS identifia à

l'acide lactique. Plus tard FAVRE ⁴⁷⁰ isola du lactate de zinc à partir de la sueur. Les diverses méthodes appliquées par la suite au dosage de l'acide lactique dans le sang le furent aussi au dosage dans la sueur ; elles donnèrent toujours un résultat positif (1), mais les valeurs trouvées sont très variables : COURAUD ³¹⁴⁻³¹⁵ indique des valeurs comprises entre 0,8 et 3,4 g. par litre ; sa moyenne (1,9 g.) paraît supérieure à celle fournie par les autres auteurs. La teneur en acide lactique n'est d'ailleurs pas constante au cours de la sudation ; elle est plus élevée au début ¹⁵¹⁶⁻¹⁶⁸⁰, sans doute à cause de la richesse de la surface de la peau en acide lactique ^{765 bis-1680}.

D'une manière générale, il semble que la teneur de la sueur en acide lactique soit au moins 10 fois supérieure à la lacticémie, mais ces teneurs ne varient pas parallèlement ; c'est ainsi que la sueur qui accompagne le travail musculaire n'est pas plus riche en acide lactique que la sueur sécrétée au repos ¹⁶⁸⁰ elle est même moins riche ¹⁵¹⁸. Les quantités d'acide lactique éliminées par la sueur sont considérables, beaucoup plus grandes que celles éliminées par l'urine et varient généralement en sens inverse ¹⁵¹⁸ ; d'après COURAUD ³¹⁵ l'acide lactique formerait 75 % des acides organiques éthérosolubles de la sueur, tandis que dans l'urine, il ne constitue, d'après LAFARGUE ⁹²², que 5 % des acides éthérosolubles.

LAIT

Le lait frais ne contient ni acide lactique libre ni lactates ⁶²³. L'acide lactique n'apparaît dans le lait que sous l'influence des ferments lactiques. Le lait bouilli transforme le méthylglyoxal en acide lactique ³⁸².

SALIVE

BERZELIUS ¹²³ a indiqué que la salive contient de l'acide lactique ; par la suite, GORUP-BESANEZ ⁶⁰⁷ signale sa présence dans la salive de diabétique. Il semble que la salive contienne toujours de l'acide lactique (3 à 27 cg. par litre) ⁷¹⁶, mais à une teneur inférieure à celle dosée dans le sang du même animal ; chez

(1) 1454-1516-1517-1518-1519-1429-1428-889-486-1181-383-1049 314-315-1680.

l'homme, VLADESCO ¹⁶³⁰ a trouvé des teneurs comprises entre 3 et 13 cg. par litre. La teneur en acide lactique de la salive s'élève pendant l'effort musculaire ^{109 bis}.

SUC GASTRIQUE

Le suc gastrique normal ne contient pas d'acide lactique. On sait depuis longtemps qu'il y apparaît fréquemment, surtout au cours des états pathologiques de l'estomac on l'y a trouvé dans ces conditions, à raison de 6 à 25 cg. par litre ¹²⁶³. MATSUOKA ¹⁰⁸⁸ trouve 4 à 7 cg. par litre après un repas d'épreuve à la caféine. Ce taux n'augmente pas après injection intra-veineuse d'acide lactique ¹⁰⁸⁸.

CONTEJEAN ²⁸⁶ aurait trouvé de l'acide lactique dans tous les sucs de fistules gastriques.

BILE

La présence d'acide lactique dans la bile a été signalée ¹⁵³⁷⁻⁶⁰⁷; MIZUNO ¹¹⁶⁴ a étudié l'excrétion biliaire de l'acide lactique dans les lésions expérimentales du foie ¹¹⁶⁴⁻¹¹⁶⁶.

SPERME

Le sperme frais contient 5 fois plus d'acide lactique que le sang. Sa teneur augmente par incubation, tandis que le taux du sucre diminue ¹⁰³⁷. Ces variations sont rapportées à l'action glycolytique des spermatozoïdes.

SÉCRÉTION VAGINALE

La réaction acide normale du produit de sécrétion vaginale est due à l'acide lactique qui provient de la fermentation bactérienne du glycogène sous l'influence du *Bacillus vaginalis* de DÖDERLEIN ⁶¹¹⁻¹⁴⁷⁷⁻⁸⁵⁶. D'après FUKUSHIMA ⁵⁴⁵, la teneur en acide lactique varie au cours du cycle menstruel; elle est augmentée au cours de la grossesse et diminue à la ménopause. L'acide lactique existe déjà dans le vagin du nouveau-né. Il augmente dans le cas d'épithélioma du tractus génital ⁵⁴⁵.



CHAPITRE IV

MUSCLE

1. — Formation d'acide lactique dans le muscle.

Ce n'est qu'en 1886, que l'acide produit par la contraction musculaire fut identifié par MARCUSE ¹⁰⁸¹ à l'acide lactique ; pourtant la présence de cette substance avait été décelée dès 1807 par BERZELIUS ¹²³ dans la viande de gibier et en 1847 par LIEBIG ⁸⁸⁰ dans la viande de boucherie, et sa formation dans le muscle isolé notée par Cl. BERNARD en 1855. L'accroissement de la teneur du muscle en acide lactique sous l'influence de la fatigue, ou de contractions répétées, fit attribuer à cette substance l'inexcitabilité du muscle fatigué. On en vint même à considérer que l'acide lactique était responsable de la contraction, qu'il fournissait au muscle l'énergie nécessaire à celle-ci. Les travaux de cette dernière décade ont montré qu'il n'en était rien et que l'acide lactique n'était que le terme ultime des transformations chimiques accompagnant la contraction du muscle.

A. TENEUR EN ACIDE LACTIQUE DU MUSCLE « IN VIVO », DU MUSCLE ISOLÉ, ET DES PRÉPARATIONS MUSCULAIRES.

La détermination de la teneur du muscle en acide lactique est délicate, car ce corps se forme avec la plus grande facilité au cours du prélèvement (FLETCHER et HOPKINS ⁴⁹⁴). Les déterminations qui ont été faites sur les muscles de différents animaux ont été rassemblées par RIESSER ¹³⁸⁵. La fixation par l'air liquide a été souvent employée, mais le procédé qui donne les

chiffres les plus faibles, sans doute les meilleurs, est celui de DAVENPORT et DAVENPORT ³³⁸ (1).

La teneur du muscle en acide lactique est faible (10 à 30 mg. par 100 g.), beaucoup plus faible que les données anciennes ne l'indiquent, la formation de l'acide lactique pendant et après le prélèvement n'ayant pas toujours été évitée. Cette teneur est du même ordre de grandeur chez les animaux à sang chaud que chez les animaux à sang froid ¹¹³⁰⁻¹³⁸⁷.

Alors que la teneur en acide lactique du muscle isolé diminue par le séjour en aérobiose, cette teneur s'accroît en anaérobiose avec le temps, jusqu'à une valeur limite appelée *maximum de rigidité* qui est atteinte au moment où le muscle, rigide, devient inexcitable (FLETCHER et HOPKINS) ⁴⁹⁴. Le maximum de rigidité correspond à une teneur du muscle de 0,4 à 0,6 g. d'acide lactique pour 100 g. de tissu musculaire ; il a même valeur, que la rigidité soit due à la mort de l'animal, ou à l'action d'agents chimiques, mais est moins élevé si la rigidité est due à une élévation de température ⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁵⁻¹¹²⁶. La vitesse de formation de l'acide lactique dépend de la température ⁴⁹⁵ et du pH ⁹⁸⁷.

La répétition des contractions amène l'augmentation du taux de l'acide lactique contenu dans le muscle isolé ; sa valeur maxima atteinte constitue le *maximum de fatigue*, grandeur assez peu constante, dépendant du mode de contraction, du mode d'excitation, de la température, tous facteurs qui régissent aussi la vitesse de formation de l'acide lactique ¹¹³⁰⁻¹⁵⁴⁹⁻¹¹⁹³⁻¹⁶²⁸⁻¹⁴²⁶. Le maximum de fatigue est de l'ordre de 0,2 g. pour 100 g. de tissu musculaire ; il est approximativement deux fois plus faible que le maximum de rigidité ⁴⁹⁴. En milieu tamponné, le maximum de fatigue s'élève et atteint des valeurs de 0,5 g. ¹¹³⁰.

Dans le muscle divisé, la formation d'acide lactique ⁷⁷³ se fait aussi jusqu'à un certain maximum, qui est atteint alors qu'il subsiste encore des glucides dans le muscle ; pour en provoquer l'utilisation, il suffit de neutraliser l'acidité par l'emploi de milieux tamponnés ¹¹²⁹⁻⁹²⁸. Les milieux tamponnés et phosphatés permettent la formation d'acide lactique jusqu'à épuise-

(1) L'acide monoiodacétique a donné à FISHER ⁴⁸⁷⁻⁴⁸⁸ des résultats plus faibles encore, mais ce corps, qui inhibe la formation d'acide lactique, ne s'oppose pas à sa disparition.

ment de la réserve de glycogène ¹¹²⁹ ; le phosphate dipotassique permet une formation d'acide lactique plus élevée que le phosphate monopotassique ¹⁰⁰⁷. L'action de la température sur le maximum de fatigue et sur la vitesse de formation de l'acide lactique signalée par FLETCHER a été étudiée sur le muscle divisé ⁹³⁰ ; SHARP ¹⁴⁹¹ a étudié les effets de la congélation sur la vitesse de la glycogénolyse et la formation d'acide lactique du muscle décongelé.

La teneur en acide lactique du muscle qui se contracte « in vivo » est difficile à fixer. Les différences entre les modes et les rythmes des excitations contribuent à expliquer les résultats divergents des auteurs ; tantôt l'acide lactique augmente jusqu'à atteindre des valeurs de l'ordre du maximum de fatigue du muscle isolé ¹¹⁵⁵⁻¹¹⁵⁶, mais qui le plus souvent restent bien au-dessous de ce maximum ⁴⁴⁰⁻²⁰² ; tantôt l'excitation ne permet d'observer aucune variation ⁴⁰⁴ ; tantôt enfin, il y a même une diminution ⁴³⁴⁻¹³⁰⁵⁻²¹⁸⁻⁸⁰⁵⁻⁸⁰⁶. Le rôle joué par le facteur circulatoire doit être important ; c'est lui qui semble, en particulier, pouvoir expliquer les faits observés par PALLADIN et ses coll. ¹³⁰⁵ : l'excitation diminue la teneur en acide lactique des muscles systématiquement entraînés, tandis qu'elle augmente celle des muscles non entraînés.

B. SUBSTRATS.

La formation d'acide lactique dans le muscle se fait aux dépens des glucides ; Claude BERNARD, dès 1855, avait indiqué qu'un processus fermentaire transformait la « matière sucrée » contenue dans les muscles fœtaux du veau en acide lactique ¹¹⁹. Claude BERNARD étendit plus tard les résultats de ses observations aux muscles des animaux et de l'homme adulte ¹²⁰. TAKACS ¹⁵⁵² en 1878 observe corrélativement la diminution du glycogène et l'augmentation de l'acide lactique dans le muscle après la mort. MARCUSE (1886) observe cette corrélation au cours de la contraction ¹⁰⁶¹. BERLINERBLAU ¹¹⁸ (1887) montre que le muscle isolé forme davantage d'acide lactique lorsqu'il est perfusé avec un liquide contenant du glucose ou du glycogène.

Le muscle contient, comme glucides, du glycogène et des oses fermentescibles, qui, théoriquement du moins, paraissent pouvoir être transformés en substances intermédiaires capables

de fournir l'acide lactique. L'addition de glucose n'augmente pas la formation d'acide lactique dans le muscle divisé ⁴⁹⁵, et d'une façon générale dans le muscle strié, la vitesse de formation de l'acide lactique à partir des oses est toujours inférieure, tout au moins chez l'adulte ¹⁴⁷⁵, à celle de la formation à partir du *glycogène* ⁹³¹⁻¹¹³⁷⁻⁶³³, aussi est-il vraisemblable que les oses ne concourent que pour une faible part à la formation d'acide lactique dans le muscle. Pourtant la pulpe du muscle de chien attaquerait plus rapidement le fructose que le glycogène ⁶³³. Dans les extraits de muscle de chat, la formation d'acide lactique serait plus importante à partir du glucose que du glycogène ¹⁵³¹.

Divers substrats glucidiques ont été ajoutés au muscle entier ou pulpé, ou encore à des extraits de muscle ¹¹³⁵ pour voir s'ils pourraient être transformés en acide lactique. Parmi les hexoses surajoutés, le *glucose*, le *fructose* et le *mannose* sont attaqués, mais à une vitesse moindre en général que le glycogène ⁹³⁰⁻¹¹³⁷⁻⁶³³. L' α -glucose est attaqué plus facilement que le β -glucose ¹¹³⁷⁻⁶³³. La formation d'acide lactique à partir du glucose est activée dans les extraits du muscle, par un activateur retiré de la levure, auquel il a été donné le nom d'hexokinase ¹¹³⁷. Les muscles blancs se distinguent des muscles rouges au point de vue de leur pouvoir de former de l'acide lactique à partir du glucose ²¹²⁻²¹³⁻¹¹⁸⁷. Le fructose est attaqué plus facilement que le glucose ¹¹³⁷⁻⁶³³. Le *galactose* n'est pas transformé en acide lactique par les extraits de muscle ¹¹³⁷.

Les *pentoses* ajoutés à la pulpe musculaire ne sont pas transformés en acide lactique ⁶⁴⁵. Le *maltose* est transformé en acide lactique, tandis que le saccharose ne l'est pas ¹¹³⁷. L'extrait musculaire préparé par MEYERHOF dégrade avec des vitesses voisines le glycogène, l'amidon, l'amylopectine, l'amylose, le trihexosane et le dihexosane ¹¹³⁶. Si plusieurs substrats sont offerts simultanément au muscle, les résultats obtenus sont assez variables : il peut y avoir addition des effets, mais le plus souvent, il y a inhibition partielle ou complète. Il arrive quelquefois que l'effet total soit supérieur à la somme des effets partiels ⁶³⁶.

EMBDEN ⁴²⁹, notant, dans le suc musculaire mis en incubation, l'apparition d'acide phosphorique en même temps que d'acide lactique, rapporta cette formation à la décomposition d'un pré-

curseur inconnu auquel il avait donné le nom de « *lactacidogène* »⁴³⁶ qu'il considéra comme un ester phosphorique d'hexose (1). Les esters *hexosephosphoriques* sont transformés en acide lactique par le système enzymatique du muscle^{429-256 bis 930-1136-633}. Les esters *triosephosphoriques* sont également transformés en acide lactique⁹⁰⁻¹¹⁴².

Dans la pulpe de muscle, l'*acide pyruvique* est transformé en acide lactique¹⁶⁰⁷⁻⁶³⁵. Cette transformation est liée à la présence d'un donateur d'hydrogène qui peut être le phosphoglycérol¹¹⁴²⁻⁵⁷ ou un ester triosephosphorique¹¹⁴⁵. Les dosages comparatifs effectués par PARNAS et WAGNER¹³²⁵ ont montré que la quantité d'acide lactique formée était du même ordre de grandeur que la quantité de glucides disparue. Cette correspondance existe bien dans le muscle intact¹¹²⁷⁻¹¹²⁸, mais non dans le muscle divisé¹¹²⁹, sauf peut-être dans certaines conditions expérimentales⁶³⁷.

Le rapport entre l'acide lactique formé et le glycogène disparu dépend essentiellement du pH du milieu ; le milieu doit être alcalin pour que l'acide lactique formé soit équivalent au glycogène disparu⁸⁵². En milieu acide, la proportion d'acide lactique formé est diminuée. Les travaux de CORI^{309-488 bis} ont montré que, dans le muscle intact, le glycogène qui disparaît en anaérobiose se retrouve intégralement sous forme d'acide lactique et d'ester hexosemonophosphorique.

C. MÉCANISME DE FORMATION DE L'ACIDE LACTIQUE DANS LE MUSCLE.

Bien que divers glucides puissent être transformés en acide lactique par le muscle, il semble que, dans l'organisme vivant, ce soit le glycogène qui est la source principale, sinon exclusive de l'acide lactique musculaire ; aussi est-ce la transformation du glycogène en acide lactique qui a surtout été étudiée. Nous avons déjà indiqué dans un chapitre précédent (voir p. 5) les grandes lignes de cette transformation qui met en jeu des intermédiaires nombreux dont les premiers sont les esters phosphoriques.

(1) Le terme de « lactacidogène » d'abord attribué à l'ester diphosphorique⁴⁴¹ a été attribué à partir de 1927 à un ester monophosphorique⁴⁴².

Les travaux des écoles d'EMBDEN ⁴²⁴⁻⁴²⁶, MEYERHOF ¹¹⁴⁰⁻¹¹⁴⁵, PARNAS ¹³¹⁵⁻¹³¹⁶⁻¹³²⁰⁻¹³²³⁻¹³¹⁷ ont abouti à des « schémas » indiquant la succession des réactions susceptibles de donner naissance à l'acide lactique à partir du glycogène. Nous ne pouvons exposer ici les données expérimentales sur lesquelles reposent ces schémas : d'une manière générale, les diverses substances qui y figurent ont pu, d'une part, être isolées des préparations musculaires (dans lesquelles elles se forment spontanément ou à partir de substrats glucidiques surajoutés), et d'autre part, ces mêmes substances ont pu être transformées en acide lactique, par des préparations musculaires, à des vitesses et avec une énergie calorifique telles qu'elles soient compatibles avec celles de la glycogénolyse normale.

La rupture de la chaîne carbonée du glycogène (desmolyse) se fait à la faveur de réactions de phosphorylation et de dismutation ; les produits de ces réactions sont les esters hexosephosphoriques, les esters triosephosphoriques, l'acide phosphoglycérique, le phosphoglycérol, l'acide phosphopyruvique, l'acide pyruvique, et enfin l'acide lactique.

Ces réactions sont sous la dépendance d'un *ferment glycolytique* et d'un *système cofermentaire*. Le système cofermentaire comprend de l'acide adenosinetriphosphorique (1) et du magnésium ¹⁰⁰⁹, la cozymase de VON EULER (nucléotide diphosphopyridinique) ⁴⁵² et des éléments encore mal connus ⁸⁴⁹. La cozymase est nécessaire à l'oxydoréduction entre le pyruvate et l'ester triosephosphorique ou le phosphoglycérol ³⁵⁷⁻⁶¹⁷⁻¹¹⁵⁷. L'acide adenosinetriphosphorique ou acide adénylpyrophosphorique, en se transformant en acide adénylique, joue le rôle de donateur de phosphates ; l'acide pyrophosphorique, que libère son hydrolyse, ne peut pourtant être utilisé dans ce but qu'après avoir été dédoublé en deux molécules d'acide phosphorique, ce qui nécessite la présence d'ions Mg^{++} ¹⁰¹¹. La phosphorylation complète du glycogène n'est possible que grâce au concours de l'acide adenosinetriphosphorique, indispensable à la formation de l'ester hexosemonophosphorique ⁸⁴⁸ et de l'ester hesosediphosphorique. Un autre auxiliaire de la phosphorylation est l'acide créatinephosphorique (phosphocréatine ou phosphagène)

(1) Considéré comme un ester diadénosinehexosephosphorique par GIBAY-LO et UMSCHWEIF ⁵⁹⁴.

dont l'hydrolyse libère de l'acide phosphorique susceptible de se fixer sur l'acide adénylique en régénérant l'acide adénosinetriphosphorique.

Nous allons maintenant indiquer le schéma d'EMBDEN-MEYERHOF, le plus récent des schémas de la glycogénolyse dans le muscle en tenant compte des modifications indiquées par PARNAS ¹³²³⁻¹³¹⁷.

PARNAS distingue 3 phases dans la glycogénolyse, une phase d'amorçage qui fait apparaître les produits qui seront utilisés dans la seconde phase, ou phase de régime constant ; une 3^e phase ou phase de conclusion, qui fait disparaître les produits formés dans les deux premières phases, à l'exclusion de l'acide lactique.

α) Phase d'amorçage. — L'acide adénosinetriphosphorique est hydrolysé en libérant de l'acide phosphorique qui sert à estérifier le glycogène et à le transformer en ester phosphorique d'hexose. L'ester d'EMBDEN (1) a d'abord été admis comme le premier des termes intermédiaires de la dégradation du glycogène ¹³²³, mais des considérations théoriques ont incité PARNAS ¹³¹⁷ à admettre qu'il est précédé dans la chaîne des transformations par son isomère, l'ester glucopyranose-1-phosphorique que CORI et CORI ³¹¹⁻³¹² ont récemment isolé de la pulpe musculaire de grenouille. Ainsi, sous l'influence de la phosphatase, et grâce au concours de l'acide adénosinetriphosphorique, le glycogène est transformé successivement en ester de CORI et en ester d'EMBDEN ³¹², qui sont des esters hexosemonophosphoriques ¹²⁹⁹⁻¹³⁰⁹⁻¹³⁰¹, ce dernier est transformé en ester diphosphorique (ester de HARDEN et YOUNG) qui va subir de nouvelles transformations.

L'ester hexosediphosphorique, sous l'influence d'une aldolase (zymohexase) se scinde en deux molécules d'ester triosephosphorique ¹¹⁵¹⁻¹¹⁵². Bien que seule la phosphodihydroxyacétone ait pu être isolée, il semble probable que l'autre ester triosephosphorique, l'aldéhyde phosphoglycérique se forme aussi, et cela aux dépens de la phosphodihydroxyacétone (2). Cet aldéhyde subirait

(1) L'ester d'EMBDEN est le produit d'équilibre entre les esters de ROBISON et de NEUBERG (respectivement ester glucopyranose-6-phosphorique et fructofuranose-6-phosphorique) ¹⁰¹¹.

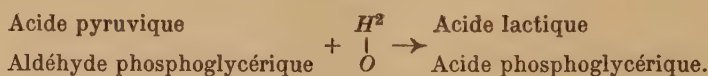
(2) MEYERHOF, LOHMANN et SCHUSTER ¹¹⁵³ ont apporté des arguments permettant de penser que l'aldéhyde phosphoglycérique se forme à partir

une dismutation en donnant du phosphoglycérol (α -glycérophosphate) et de l'acide 3-phosphoglycérique, qui se transforme en acide 2-phosphoglycérique ⁴²⁵⁻⁴³²⁻¹¹⁴³. Ce dernier acide perd une molécule d'eau et donne de l'acide phosphopyruvique ¹⁰¹⁶.

La phase d'amorçage comporte encore la réaction d'hydrolyse de la phosphocréatine et l'utilisation de l'acide phosphorique libéré à la resynthèse de l'acide adénosinetriphosphorique (Réaction de LOHMANN ¹⁰¹³⁻¹⁰¹⁴⁻¹²⁹⁷⁻¹³²²).

Somme toute, au point de vue de la dégradation des glucides, dans la phase d'amorçage, le *glycogène* est transformé en *acide phosphopyruvique* et en *phosphoglycérol*.

β) *Phase du régime constant*. — L'acide adénosinetriphosphorique continue à agir comme donateur de phosphates, qui transforment le glycogène, suivant les réactions indiquées dans la phase d'amorçage, jusqu'au stade aldéhyde phosphoglycérique. D'autre part, l'acide phosphopyruvique, fourni dans la phase d'amorçage, est déphosphorylé et se transforme en acide pyruvique, tandis que l'acide phosphorique se porte sur l'acide adénylique, régénérant l'acide adénosinetriphosphorique (1) (Réaction de PARNAS) ¹³²¹⁻¹⁰³⁶⁻¹⁰⁵⁶⁻¹⁰⁵⁷⁻¹²⁹⁷⁻¹²⁹⁸⁻¹²¹⁵⁻⁹⁵¹. L'acide pyruvique, couplé à l'aldéhyde phosphoglycérique, subit une dismutation (Réaction de DISCHE).



L'acide 3-phosphoglycérique se transforme en acide 2-phosphoglycérique et se déshydrate en acide phosphopyruvique, qui se trouve ainsi régénéré et rentre en réaction pour remplacer celui qui s'était formé dans la phase d'amorçage. *Somme toute*, dans la phase de régime constant, le *glycogène* est transformé en *acide lactique*.

γ) *Phase de conclusion*. — L'acide adénosinetriphosphorique cède son acide phosphorique à la créatine, ce qui constitue la

de l'ester hexosediphosphorique en même temps que la phosphodihydroxycétone.

(1) La synthèse de l'acide adénosinetriphosphorique est couplée avec une oxydoréduction ¹²¹⁶.

resynthèse de la phosphocréatine. Les groupements phosphoriques nécessaires à la resynthèse de l'acide adénosinetriphosphorique proviennent de l'hydrolyse de l'acide phosphopyruvique et de l'hydrolyse du phosphoglycérol. L'acide pyruvique libéré est réduit en même temps que le glycérol est déshydraté et oxydé, de sorte qu'il se forme, aux dépens d'une molécule de chacun de ces corps, deux molécules d'acide lactique.

Ainsi, d'après le schéma de PARNAS, le précurseur immédiat de l'acide lactique est l'acide pyruvique et la réduction de l'acide pyruvique en acide lactique est concomitante de l'oxydation d'un ester triosephosphorique, sauf à la période de conclusion où cet ester est remplacé par le phosphoglycérol. Il est à remarquer que la présence d'acide pyruvique dans le muscle n'est connue que depuis 1928, et que HAHN⁶⁴⁸, qui l'y découvrit, le considéra, non comme un précurseur, mais comme un dérivé de l'acide lactique ; ce furent CASE et COOK²³³ qui, les premiers, suggérèrent que l'acide pyruvique pouvait être un terme intermédiaire dans la transformation des glucides en acide lactique⁴²⁴⁻¹¹⁵⁴. La présence du système cofermentaire de la glycolyse est nécessaire à la formation d'acide lactique dans ces conditions⁵⁴⁻⁵⁶⁻⁵⁹.

On a pu se demander s'il se formait de l'acide phospholactique dans le muscle *in*¹³¹⁷, ou si celui-ci pouvait être un précurseur de l'acide lactique ; la réponse est négative : l'acide phospholactique n'est pas hydrolysé par le système enzymatique du muscle.

Un autre corps, l'aldéhyde pyruvique ou méthylglyoxal qui ne diffère de l'acide lactique que par une molécule d'eau, ne figure pas dans le schéma d'EMBDEN-MEYERHOF ; pourtant, jusqu'en 1933, le méthylglyoxal fut considéré comme un terme intermédiaire de la glycogénolyse musculaire. Deux ordres d'arguments ont été invoqués pour faire du méthylglyoxal un intermédiaire de la glycogénolyse : 1° Le muscle, comme la plupart des organes, contient un ferment (glyoxalase³²⁷ ou cétoaldéhydomytase¹²²⁹) capable de transformer le méthylglyoxal en acide lactique ; 2° le méthylglyoxal a été isolé de la pulpe musculaire¹⁵⁹³ ; on a démontré qu'il s'accumulait dans le muscle aux dépens des constituants glucidiques propres¹⁶³⁴⁻²³³, du glycogène⁵⁶⁰, des esters hexosephosphoriques⁹⁰. Cette accumulation du méthylglyoxal dans le muscle n'a toutefois lieu que si sa

transformation ultérieure est empêchée par l'un des procédés suivants : emploi d'acide bromacétique, emploi de préparations inactives sur le système acide pyruvique-phosphoglycérol, emploi de phénylhydrazine ou de sulfite de sodium, emploi de préparations débarrassées de glutathion. Mais en 1932, LOHMANN¹⁰¹⁰ découvrit que la transformation enzymatique du méthylglyoxal en acide lactique nécessite la présence d'un coferment, le glutathion (1) : or la formation d'acide lactique à partir du glycogène se faisant aussi dans les préparations débarrassées de glutathion, on ne pouvait plus admettre que le méthylglyoxal constituât un terme intermédiaire obligatoire de la glycogénolyse. De plus, l'acide lactique formé par le muscle à partir du méthylglyoxal surajouté est lévogyre⁹¹⁸⁻⁴³⁵, tandis que le muscle forme normalement de l'acide dextrogyre (2). Pour MEYERHOF, l'apparition du méthylglyoxal dans le muscle serait un phénomène d'ordre purement chimique^{1140-1140 bis} ; AUBEL et SIMON⁵⁹ cependant considèrent l'activité optique du méthylglyoxal et la valeur de sa vitesse de formation comme des signes d'une production enzymatique. Ainsi, les arguments apportés pour ou contre une participation du méthylglyoxal à la formation de l'acide lactique dans le muscle ne sont pas décisifs. Pour AUBEL et SIMON⁵⁷⁻⁵⁹ il existe dans le muscle deux voies de formation de l'acide lactique à partir des esters triose-phosphoriques : l'une passe par l'acide pyruvique, l'autre par le méthylglyoxal.

À côté du mode phosphorylique de dégradation de glucides dans le muscle, on a pu admettre l'existence d'un mode *aphosphorylique* qui se déroulerait d'après BUMM et FEHRENBACH²¹²⁻²¹³, dans les muscles blancs, et s'appliquerait à la dégradation du glucose que ces muscles réalisent sans l'intervention de l'hexokinase. Quoique MÜNDELEIN¹¹⁸⁷ n'ait pu confirmer les résultats de BUMM et FEHRENBACH, cet auteur note que dans les muscles

(1) La forme disulfure du glutathion est au contraire inhibitrice de la formation d'acide lactique à partir du glycogène ou du glucose⁵⁷².

(2) NEUBERG, pense que cet argument stéréochimique n'est pas suffisant pour dénier au méthylglyoxal un rôle d'intermédiaire dans la glycogénolyse, le méthylglyoxal naissant, *in vivo*, pouvant se comporter au point de vue stérique différemment du méthylglyoxal surajouté. D'ailleurs, le rein peut former dans certaines conditions de l'acide lactique dextrogyre à partir du méthylglyoxal surajouté.

blancs, la formation d'acide lactique est beaucoup moins augmentée sous l'influence de l'acide hexosediphosphorique que dans les muscles rouges.

D. FACTEURS INFLUENÇANT LA FORMATION D'ACIDE LACTIQUE DANS LE MUSCLE.

La glycolyse dans le muscle est inhibée par les mêmes agents que ceux qui ont été signalés à propos de la glycolyse dans le sang.

Les acides monohalogénoacétiques ¹⁰⁰⁸ sont des inhibiteurs des réactions de dismutation ; ils empêchent la formation d'aldéhyde phosphoglycérique à partir de l'acide correspondant et la formation de l'acide lactique à partir du phosphoglycérol et de l'acide pyruvique ⁴²⁷⁻¹²⁹⁶⁻¹¹⁴². L'acide monobromacétique cependant est sans action sur la formation d'acide lactique à partir de l'acide pyruvique ajouté à la pulpe musculaire ⁶³⁸ ; l'inhibition est complète dans la musculature pectorale du pigeon ¹¹⁸⁷. La formation de l'acide lactique à partir du méthylglyoxal est également inhibée par l'acide monoiodoacétique, non à cause d'une inhibition de la glyoxalase (comme l'avait cru DUDLEY ^{393 bis}), mais par suite de l'action de l'acide halogéné sur la glutathion, coferment de la réaction ^{1641-122 358-1012}. Les *fluorures* ⁴²²⁻⁹⁸³⁻⁹⁸⁴ inhibent la déshydratation de l'acide phosphoglycérique en acide phosphopyruvique ⁴²⁷⁻¹¹⁴²⁻¹⁰¹⁶. Les *oxalates* inhibent surtout la déphosphorylation de l'acide phosphopyruvique en acide pyruvique ¹⁰¹⁶. Les *citrates* inhibent ces deux réactions au même degré ¹⁰¹⁶. Le fluorure et l'oxalate n'agissent pas en précipitant le calcium des extraits, car celui-ci n'est pas précipité aux doses inhibitrices ¹¹²⁵. Le fluorure inhibe également la transformation du méthylglyoxal en acide lactique, mais à des concentrations bien supérieures à celles qui inhibent la glycolyse ¹⁰¹².

Le *cuivre* et le *fer* inhibent la formation d'acide lactique à partir de l'hexosediphosphate dans l'extrait de muscle ¹⁶³⁷. Le borate inhibe la formation traumatique de l'acide lactique ²⁴⁷.

Le *pH* optimum de formation d'acide lactique est 7,6 ¹⁵⁸¹. L'acidification est défavorable ⁷⁷⁷⁻⁸⁵²⁻⁹⁸⁸⁻⁹⁸⁹. Les effets du bicarbonate, du carbonate et de l'anhydride carbonique ont aussi été étudiés ¹¹⁷.

L'ion *K*, la *pilocarpine*, à dose non contracturante, de même que l'*adrénaline* (voir p. 147) accélèrent la formation d'acide lactique ¹¹⁹⁹⁻⁹⁸⁸⁻¹¹⁹⁸. L'*acétylcholine* à concentration suffisante possède le même effet accélérateur ¹¹⁹⁶⁻¹⁰⁷⁶. Les *phosphates*, lorsque le pH est maintenu constant, ralentissent la formation d'acide lactique ⁹⁸⁸⁻¹⁶³⁸.

D'après LUNDSGAARD, le *curare* accélère la formation d'acide lactique ¹⁰³³; au contraire, la curarisation *in vivo* provoquerait un ralentissement de la glycolyse du muscle au repos placé en anaérobiose ⁹⁹⁰.

Les *barbituriques*, selon les doses, possèdent une action accélératrice ou inhibitrice sur la formation d'acide lactique dans le muscle ¹⁸⁴. Il en est de même d'un certain nombre de *digitaliques* ⁵¹³.

La glycolyse dans les extraits de muscle est augmentée par addition de *carotène*, de *lutéine*, de *zéaxanthène*, diminuée par leur produit d'oxydation ⁵²⁴ et par certains *venins de serpent* ²³⁹. La glycolyse est inhibée par l'addition de *ferment respiratoire*, activée par addition de *lactoflavine* ⁵²⁵. La *synthaline* augmente la formation d'acide lactique dans le muscle de grenouille soumis à une excitation rythmique. L'action de *divers sels* a été étudiée par NISHIMURA ¹²⁴⁰. L'injection d'urée augmente la teneur du muscle en acide lactique ¹⁹⁰. Les *rayons β et γ* augmentent la formation d'acide lactique, tandis que les *rayons α* font disparaître cette substance ¹⁵³³.

Le *dinitro-2-4 phénol* augmente la formation d'acide lactique dans la pulpe musculaire, mais non dans l'extrait de muscle ¹⁴⁰⁴.

L'administration d'*agents provoquant la créatinurie* (adrénaline, phlorizoside ou uréthane) ne modifie pas la formation d'acide lactique dans la pulpe musculaire. Ces agents ne lèsent donc pas le ferment glycolytique ¹⁰¹⁸.

Dans les extraits musculaires de MEYERHOF, la glycolyse est inhibée par des oxydants, comme l'*iode*, la *quinone* ⁹⁸⁶. Le *dichlorophénol-indophénol* inhibe la glycolyse en présence d'oxygène seulement ⁹⁸⁶.

E. LA CONTRACTION « ALACTACIDE ».

La conception, autrefois classique, selon laquelle l'acide lactique était responsable de la contraction musculaire (qu'il agit

comme excitant ou comme source d'énergie) était difficile à accorder avec l'observation d'EMBDEN ⁴³¹, selon laquelle de l'acide lactique se forme encore lorsque la contraction est terminée. D'autres auteurs, provoquant des contractures à l'aide de divers agents, arrivèrent à des résultats analogues ¹⁷¹⁹⁻¹⁷²⁰⁻¹⁷²¹; provoquant des contractures à l'aide de l'acide monobromacétique, SCHWARTZ et OCHSMANN ¹⁴⁸² notèrent même qu'il ne se formait pas d'acide lactique; mais leurs résultats passèrent inaperçus et LUNDGAARD ¹⁰³³, en 1930, fut le premier à attirer l'attention des biochimistes sur la possibilité de contractions sans production d'acide lactique, sur les contractions alactacides.

La contraction alactacide peut être produite sur des muscles empoisonnés par l'acide monoiodoacétique ou monobromacétique ¹⁰³³ ou par du fluorure de sodium ⁹⁸⁵. Sous l'influence de l'acide monoiodoacétique, la formation d'acide lactique est inhibée également dans le muscle entrant en rigidité sous l'effet de la chaleur ¹⁰³³ ou d'agents chimiques tels que le chloroforme ¹⁵¹⁴.

La non apparition d'acide lactique au cours de la contraction alactacide s'explique par l'action inhibitrice exercée par l'acide monohalogénoacétique sur les réactions de dismutation. La resynthèse de l'acide adénosinetriphosphorique ne peut plus se faire aux dépens du phosphate de l'acide phosphopyruvique, puisque ce corps ne se forme plus; c'est la phosphocréatine qui fournit les groupes phosphoriques nécessaires à cette resynthèse; lorsque toute la phosphocréatine est épuisée, les contractions deviennent impossibles, bien qu'il subsiste encore dans le muscle une certaine quantité de glucides, d'esters phosphoriques et d'acide adénosinetriphosphorique; l'acide adénylique, qui ne peut plus se phosphoryler, se décompose aussitôt en acide inosique et ammoniacque (PARNAS).

II. -- Disparition de l'acide lactique dans le muscle isolé.

A. RÉALITÉ DE LA DISPARITION.

FLETCHER et HOPKINS ⁴⁹⁵ avaient observé en 1907 que le fait de placer un muscle isolé en aérobiose retardait notablement la

formation d'acide lactique dans cet organe, et d'autre part, provoquait la disparition d'une grande partie de l'acide lactique, s'il s'en était accumulé préalablement, à la suite de contractions musculaires ou d'un séjour dans des conditions anaérobies. Les mesures microcalorimétriques de HILL ⁷⁰⁴ le conduisirent à penser que l'acide lactique qui disparaissait se transformait en une des substances à partir desquelles il s'était formé. Les déterminations calorimétriques de HARTREE et HILL ⁶⁷⁴, et les déterminations chimiques de MEYERHOF ¹¹²⁷ montrèrent que le 1/3 ou le 1/4 seulement de l'acide lactique disparaissant pouvait être oxydé, le restant devant donc disparaître par voie anoxydative.

La réaction de PASTEUR (cf. Introduction), dans le muscle intact, aboutit réellement à la disparition de l'acide lactique accumulé ou surajouté ¹¹²⁷⁻¹¹⁴⁶. Les fragments de tissu musculaire étudiés dans l'appareil de WARBURG se comportent à cet égard comme le muscle intact ; l'acide *l*—(+)—lactique disparaît plus rapidement, s'il est surajouté, que l'acide *d*—(—)—lactique ¹⁵⁵⁷⁻¹¹⁴⁹. Au contraire, dans la pulpe de muscle, les résultats de la réaction de PASTEUR, sont sujets à interprétation : suivant les conditions ou suivant l'espèce animale étudiée, tantôt l'acide lactique ne varie pas ⁶⁵⁰⁻⁶⁴², tantôt il y a même formation aérobie d'acide lactique ¹⁶⁶⁻⁶⁴², mais dans tous les cas l'acide lactique apparu en aérobiose est inférieur à celui apparu en anaérobiose, et le quotient d'oxydation est compris (sauf pour HAHN ⁶⁵⁰) entre 3 et 6 ¹¹²⁹⁻¹⁶⁶⁻¹⁴⁹⁸.

B. DESTINÉE DE L'ACIDE LACTIQUE DISPARU.

a) **Resynthèse.** — A MEYERHOF revient le mérite d'avoir démontré que l'acide lactique disparaissant de façon anaérobie servait à la resynthèse des glucides musculaires, du glycogène en particulier. Il nota dans le muscle intact, l'équivalence entre l'acide lactique disparu et les glucides formés, compte tenu de la fraction soumise à l'oxydation ¹¹²⁷⁻¹¹²⁸. La resynthèse du glycogène se fait aussi à partir du lactate surajouté au liquide servant à perfuser la patte d'une grenouille ¹¹⁴⁶, et l'on a même pu observer la formation de glucides dans des coupes de diaphragme maintenues dans du sérum dialysé, puis additionné de lactate ¹⁵⁵⁷. Une élévation de l'acidité ne paraît pas favorable au

processus de resynthèse, ce qui expliquerait que OKAGAWA ¹²⁸⁵ n'ait pas observé de formation de glycogène dans une patte de grenouille perfusée avec du liquide de RINGER, additionné d'acide lactique libre. D'ailleurs la teneur en acide lactique du muscle augmente si on le perfuse avec de l'acide libre, alors qu'elle diminue par la perfusion avec du lactate ¹⁴¹⁹. D'autres facteurs encore doivent intervenir pour modifier le pouvoir de resynthèse du muscle, car même avec du lactate, il n'y a pas parfois de resynthèse appréciable de glycogène dans la patte de grenouille ⁴⁰⁴. *In vivo*, il semble que le muscle n'utilise pas la propriété de faire la resynthèse, pendant la période de réparation ²¹⁸⁻¹⁴²⁵.

Le *mécanisme de la resynthèse* paraît être l'inverse de celui aboutissant à la formation de l'acide lactique, car toutes les réactions du schéma d'EMBDEN sont réversibles : seule la réduction de l'acide phosphoglycérique en ester triosephosphorique n'a pas encore été démontrée expérimentalement. En outre, la resynthèse comme la dégradation, est inhibée par le fluorure et le sulfite de sodium, ce qui constitue un argument de l'hypothèse selon laquelle ces deux opérations se font suivant le mécanisme inverse ⁸⁰⁹.

b) Oxydation. — La valeur du quotient respiratoire permet d'affirmer que l'oxydation porte sur des glucides, mais il est impossible de discerner (à cause de l'identité de leurs formules centésimales) si elle porte sur l'acide lactique lui-même ou sur une quantité équivalente de glucides (MEYERHOF ¹¹²⁷). On a considéré que l'acide lactique ne pouvait être oxydé par l'organisme animal, et l'on a pu admettre que la respiration se portait, soit directement sur un glucide, soit plutôt sur un des termes intermédiaires de la dégradation anaérobie (cf. Introduction).

Dans le muscle empoisonné par l'acide monoiodacétique l'intensité respiratoire est à peine touchée, mais le quotient respiratoire s'abaisse : l'oxydation dans ces conditions ne doit pas porter sur les glucides. L'action de l'acide lactique dextrogyre (mais non lévogyre) provoque une augmentation de l'intensité respiratoire, et une élévation du quotient respiratoire. Dans ces conditions, le lactate surajouté est donc certainement oxydé ¹¹⁴¹. Les travaux sur la *déshydrogénase lactique* (SZENT-GYÖRGYI ¹⁵⁵⁰) ne laissent plus aucun doute sur l'oxydation de l'acide lactique.

dans le muscle et sur sa transformation en acide pyruvique (cf. Introduction). La formation d'acide pyruvique à partir de l'acide lactique se fait dans le muscle divisé, en aérobiose et en anaérobiose ⁶⁴⁹. Elle est même plus grande, dans ce dernier cas ⁵⁸. La formation d'acide pyruvique à partir de l'acide lactique n'a pas lieu dans l'extrait musculaire ; dans la pulpe musculaire, elle est inhibée par le fluorure de sodium ⁵⁸, tout comme la réaction inverse. Le muscle lavé qui ne contient plus de déshydrogénase lactique ne peut réaliser l'oxydation de l'acide lactique en acide pyruvique ⁶⁴⁷. Dans la glycogénolyse normale, il y a entre l'acide lactique et l'acide pyruvique une réaction d'équilibre régie par la déshydrogénase lactique.

III. — Le métabolisme lactique du muscle lisse.

La présence d'acide lactique dans la musculature lisse a été notée en 1852 par LEHMANN ^{950 bis} dans l'estomac de porc, et par SIEGMUND ¹⁵⁰² dans l'utérus humain.

EVANS ⁴⁵⁸, en 1925, a pu montrer que la formation d'acide lactique se faisait dans le muscle lisse sous les mêmes influences que dans le muscle strié, mais avec une intensité moindre. La teneur qui, aussitôt après le prélèvement est comprise entre 30 et 80 mg. % (les valeurs les plus élevées se rencontrent chez les mammifères), est augmentée par le repos en anaérobiose, par la contraction et par tous les facteurs qui, sur le muscle strié, provoquent la rigidité (chaleur, chloroforme, caféine, etc...).

D'après FAHRIG ⁴⁶⁶, la vitesse de formation de l'acide lactique est plus faible dans le muscle lisse que dans le muscle strié, mais elle serait augmentée sous l'influence de solutions tampons, alors qu'elle ne l'est pas dans le muscle strié.

Il n'est pas certain que l'acide lactique formé provienne du glycogène, bien que, d'après EVANS, la concentration en glycogène soit toujours suffisante pour rendre compte de l'acide lactique formé. Pour PRASAD ¹³⁶⁰ 0,25 % seulement des glucides musculaires serait à même d'être glycolysé. Contrairement à ce qui se passe pour le muscle strié ⁴⁹⁵ l'addition de glucose au liquide d'incubation augmente notablement la formation d'acide lactique dans le muscle lisse ¹⁴⁶⁶⁻¹⁴⁰² ; mais ce fait ne paraît pas se vérifier pour tous les muscles lisses ⁵⁹⁷.

La formation d'acide lactique est plus grande à partir du glucose que du glycogène ¹¹⁴⁸. Cependant le *mécanisme de la dégradation* dans le muscle lisse paraît être identique à celui du muscle strié ¹¹⁰⁶. Dans le suc de muscle lisse apparaissent, par incubation, de l'acide lactique et des phosphates minéraux ; mais il s'en forme moins que dans le suc de muscle strié ²⁵⁶. L'hexosediphosphate surajouté est cependant décomposé de façon analogue par les sucs de muscle lisse et de muscle strié ⁶⁴⁶. La musculature lisse transforme l'acide pyruvique en acide lactique ⁶³⁵.

La formation d'acide lactique par le muscle lisse est inhibée par l'acide monoiodoacétique ¹³⁶⁰⁻⁵⁹⁷ et à un degré moindre par le fluorure et par le sulfite de sodium ⁵⁹⁷.

En aérobiose, la quantité d'acide lactique formée par le muscle lisse est inférieure à celle formée en atmosphère d'azote ¹³⁶⁰. Le quotient d'oxydation du muscle lisse est de 3 ou 4 ⁴⁵⁸⁻¹¹⁴⁸.

IV. — Interrelations entre l'acide lactique musculaire et l'acide lactique sanguin.

Le muscle, susceptible de former de l'acide lactique en fournit-il au sang circulant normalement ou seulement après contractions, ou ne lui en fournit-il en aucune circonstance ? Réciproquement, le sang normal, ou enrichi en acide lactique, peut-il en fournir au muscle qu'il traverse ?

Les variations de la teneur du muscle en acide lactique ne donnent pas de renseignements sur le rôle joué par le muscle vis-à-vis de l'acide lactique circulant. En effet, lorsque l'acide lactique augmente dans le muscle, ce peut être dû, soit à une formation locale, soit à une rétention de l'acide lactique apporté par le sang circulant. Lorsque le taux de l'acide lactique reste constant ou diminue dans le muscle, cela peut signifier que le muscle n'emprunte pas d'acide lactique au sang, ou même lui en restitue ; cela peut signifier aussi qu'il emprunte de l'acide lactique au sang, mais qu'il en métabolise davantage.

Plus que le dosage de l'acide lactique dans le muscle, les dosages faits sur les sangs afférent et efférent sont capables de renseigner sur le rôle du muscle vis-à-vis de l'acide lactique circulant. Le taux de l'acide lactique est généralement plus élevé

dans le sang veineux que dans le sang artériel ⁷⁸⁸⁻²⁶⁶⁻⁷²⁵⁻⁶⁸²⁻⁸⁶⁷⁻¹⁴³²⁻⁷. Le calcul a pu montrer que la quantité d'acide lactique déversé dans la circulation par le muscle gastrocnémien du chien serait comprise entre 0,2 et 3,95 mg. pour 100 g. de muscle par minute ⁸⁸³⁻⁸⁸⁴.

Cependant, on note parfois l'égalité des lacticémies artérielle et veineuse et, rarement, un chiffre d'acide lactique plus élevé dans l'artère que dans la veine ⁷²⁵⁻⁵⁴⁹⁻⁴⁰⁵⁻⁶⁷. Dans l'ensemble, ces résultats sont cependant contraires à l'opinion de WARBURG ¹⁶⁵⁴, et à celle d'EVANS ⁴⁵⁹ selon lesquelles le muscle ne déverserait pas d'acide lactique dans le sang.

Dans les expériences de perfusion du muscle isolé on n'observe généralement pas d'augmentation de la lacticémie au cours de la traversée musculaire ¹⁵⁷⁻¹⁵⁶⁻¹²⁹³⁻¹²³⁴⁻⁴⁷⁷.

Après contraction musculaire, le sang artériel et le sang veineux sont enrichis en acide lactique, mais celui-ci toujours plus que celui-là, de sorte qu'on peut affirmer que l'acide lactique formé dans le muscle qui se contracte diffuse en partie dans le sang (1) ⁸⁵⁻⁷²⁶⁻⁶⁸²⁻⁸⁶⁷⁻⁴⁰⁵.

Les richesses relatives du muscle et du sang en acide lactique varient suivant l'état dans lequel se trouve le muscle. La teneur du muscle immédiatement après l'excitation est toujours plus élevée que celle du plasma artériel ⁴⁰⁵ et veineux ¹⁴²⁷; au cours de la réparation, l'acide lactique s'abaisse plus vite dans le muscle que dans le plasma, de sorte, qu'une dizaine de minutes après l'excitation, le plasma devient plus riche que le muscle, tandis que le muscle déverse encore de l'acide lactique dans le sang (2). Dans les expériences de JOKL ⁸⁰⁵⁻⁸⁰⁶ la teneur du muscle a toujours été supérieure à celle du sang; mais JOKL indique pour le muscle au repos des valeurs d'acide lactique bien supérieures à celles considérées comme normales.

Les résultats ci-dessus, dans leur ensemble, paraissent indiquer

(1) Des chiffres plus élevés dans l'artère ont été publiés ⁷³¹ mais sans que soit précisé si la veine ponctionnée était bien celle qui dessert les muscles actifs.

(2) EGGLETON et EVANS ⁴⁰⁵ pensent que la fixation du muscle, préalable au dosage, doit toujours entraîner une augmentation de sa teneur en acide lactique et que normalement cette teneur serait inférieure à celle du sang, tout comme celle des autres organes.

que le muscle en état d'activité, et même le muscle au repos peuvent céder de l'acide lactique au sang qui les traverse.

Réciproquement, le sang enrichi en acide lactique peut-il être débarrassé par le muscle d'une partie de l'excès d'acide ? L'enrichissement du sang circulant par *injection intraveineuse de lactates* augmente la lacticémie, le muscle retient une faible proportion de lactates et la lacticémie artérielle est plus élevée que la lacticémie veineuse ⁷⁸⁸⁻¹⁶⁸⁸⁻¹⁶⁹¹⁻¹⁵⁴⁴, mais après la fin de l'injection le muscle cède à nouveau de l'acide lactique à la circulation et rapidement la concentration redevient plus élevée dans la veine que dans l'artère ⁷⁸⁸⁻¹⁶⁷⁵. Après un jeûne prolongé, le muscle retient moins d'acide lactique ¹⁵⁴⁵.

L'enrichissement en acide lactique du sang circulant par le *travail de certains groupes musculaires* augmente la lacticémie ; mais celle-ci s'abaisse au cours de la traversée de muscles au repos ⁸⁵⁻⁶⁷⁹⁻⁴⁰⁵⁻⁷²⁶.

L'hyperlacticémie produite par le *glucose*, le *maltose*, le *galactose* ou le *fructose* injectés à vitesse constante, se fait parallèlement dans le sang artériel et dans le sang veineux du muscle. L'acide lactique reste plus élevé dans le sang veineux que dans le sang artériel ¹⁶⁸⁷⁻¹⁶⁸⁸⁻¹⁶⁹⁰, la différence artério-veineuse de l'acide lactique n'est pratiquement pas modifiée. L'administration de *d-xylose* ¹⁴¹ ou de *d-xylulose* ⁹³⁴ ne modifie pas la teneur en acide lactique du muscle, non plus que la lacticémie.

Le besoin d'oxygène, qui augmente la lacticémie, agit également sur la teneur du muscle en acide lactique. Une grenouille placée vivante dans des conditions d'anaérobiose accumule de l'acide lactique dans le muscle ¹¹⁵⁵. Il en est de même chez le lapin, dont la trachée a été obstruée par une canule ¹²⁹². Par contre, l'asphyxie relative provoquée chez le cobaye par un séjour de onze jours dans une atmosphère à pression réduite produit une diminution du glycogène musculaire, sans augmentation de l'acide lactique ¹⁶⁷². Chez l'homme, le taux de l'acide lactique est tantôt plus élevé dans l'artère, tantôt plus élevé dans la veine ¹¹⁹². La perfusion du muscle isolé avec du sang ou du liquide de RINGER additionné de cyanure s'accompagne d'une augmentation de la teneur en acide lactique du liquide de perfusion ¹²⁸⁵⁻¹⁵⁷.

Les variations comparées de l'acide lactique dans le muscle et dans le sang ont été étudiées sous l'influence des *anesthésiques* ¹⁴⁰⁶⁻⁵⁴⁹⁻⁷³⁴, des agents *hyperthermisants* ²¹⁶⁻⁶⁵⁹, des agents

*alcalosants*⁸⁸⁴, des *radiations ultraviolettes*¹³⁵⁰⁻¹³⁴⁸⁻¹³⁴⁹. Dans l'ensemble, les résultats sont semblables à ceux signalés dans l'étude de la lacticémie.

En résumé : l'acide lactique se forme dans le muscle *in vivo*, sous l'influence des contractions musculaires, et peut, si celles-ci amènent la fatigue, atteindre des valeurs considérables. L'acide lactique est le terme ultime d'une série de transformations qui, en général, partent du glycogène et passent par le stade esters phosphoriques, mais qui peuvent aussi, dans quelques cas, partir du glucose et éviter la phosphorylation. Le précurseur immédiat de l'acide lactique est l'acide pyruvique : il est possible que le méthylglyoxal puisse, au moins dans certains cas, jouer également ce rôle. L'acide lactique n'est pas indispensable à la contraction, on peut réaliser expérimentalement des contractions alactacides.

Le muscle peut faire disparaître de l'acide lactique par oxydation ou par resynthèse de glucides.

Le muscle en état d'activité et, peut-être même le muscle au repos cèdent de l'acide lactique au sang qui les traverse. Inversement, le muscle peut contribuer à diminuer une lacticémie⁸⁸⁷ qui aurait subi une augmentation transitoire.



CHAPITRE V

FOIE. INTESTIN. RATE

FOIE

I. — Formation de l'acide lactique dans le foie.

A. TENEUR DU FOIE EN ACIDE LACTIQUE.

La présence d'acide lactique dans le foie a été notée par MORISHIMA ¹¹⁷⁵ et sa formation dans l'autolyse du tissu hépatique par MAGNUS-LÉVY ¹⁰⁵¹.

En prenant des précautions convenables pour le dosage, on trouve dans le foie du rat et de la souris des teneurs de 20 mg. pour 100 g. d'organe frais ²⁹⁴⁻¹⁴⁰. La teneur du foie, *in vivo*, serait plutôt inférieure à celle du sang ou du plasma artériel ¹⁶¹⁻⁴⁰⁵. Les chiffres plus élevés trouvés, même récemment (jusqu'à 120 mg. pour 100 g. ¹⁶⁷⁷) doivent être imputés à des conditions inadéquates de prélèvement ; FISHER ⁴⁸⁸ a montré que la fixation *in situ* par l'air liquide donnait des chiffres beaucoup plus élevés que ceux obtenus après injection intrapéritonéale d'acide monoiodacétique (60 mg. pour 100 g. au lieu de 15).

La teneur du foie en acide lactique n'est pas augmentée à la suite d'un travail musculaire, même prolongé ²¹⁸⁻⁸⁰⁵⁻⁸⁰⁶ ; sans doute, la circulation étant activée, la disparition de l'acide est elle accélérée. Par ailleurs, l'asphyxie expérimentale du lapin augmente la teneur du foie en acide lactique ¹²⁹² ; pourtant le foie d'un animal tenu en atmosphère raréfiée conserve une teneur normale en acide lactique ¹⁶⁷². Les effets de l'administration de diverses substances sur la teneur du foie en acide lactique ont été recherchés : sels biliaires ¹⁵⁸⁶, acide adénosine tri-

phosphorique ¹⁶⁵⁸, ergotamine, hirudine ¹²⁷⁹. Le dinitrophénol est sans action sur cette teneur ou l'augmente légèrement ²¹⁶.

Le tissu hépatique présente une glycolyse anaérobie, comparable à celle de la plupart des autres tissus ; la glycolyse aérobie est nulle. (WARBURG ¹⁶⁵⁰). La vitesse de formation de l'acide lactique, est plus faible dans le foie que dans le muscle ¹⁶⁰⁻⁶⁵⁵ ; elle est maxima après la mort ; et il est difficile de mesurer la vitesse maxima de formation, tant la décroissance est rapide ¹²⁸.

La teneur en acide lactique du foie pulpé augmente avec le temps et peut atteindre un maximum de 0,4 g. pour 100 g. d'organe frais, au bout de sept heures d'autolyse ⁴⁷⁴. Lorsque le maximum est atteint, il subsiste encore des réserves glucidiques dans le foie, et la neutralisation de l'acidité ne permet pas une augmentation de la formation d'acide lactique ⁴⁷⁴ ; tout se passe comme si un élément essentiel de la glycogénolyse était épuisé, le coferment par exemple ⁸⁹⁷. La quantité d'acide lactique formée dans la pulpe de foie est d'autant plus élevée que la pulpe contient davantage d'hématies ; l'addition de cyanure ne modifie pas la quantité d'acide lactique formée ¹⁸⁹.

B. SUBSTRATS.

Les substances que le foie paraît capable de transformer en acide lactique sont nombreuses, et cela n'est pas surprenant, étant donnée la variété des processus chimiques qui ont le foie pour siège. On admet que la transformation a lieu si la quantité d'acide lactique formée en présence de la substance (substrat) est plus grande qu'en son absence. Voici les substances qui ont été proposées au foie comme substrat pour la formation d'acide lactique : Le *glucose* augmente la formation d'acide lactique dans le foie pulpé ¹⁶⁰²⁻⁴³⁷. Le foie perfusé forme davantage d'acide lactique à partir du *fructose* qu'à partir du glucose ¹²⁹⁰⁻¹⁹¹. La glycolyse anaérobie du foie déterminée dans l'appareil de WARBURG, n'est pas influencée par le glucose, le *mannose*, le *galactose*, le *maltose*, le *saccharose*, le *lactose*, le *glycogène* ; au contraire, le fructose l'augmente considérablement ¹⁴¹¹. HAARMANN ⁶³³ qui opère sur la pulpe de foie et dose l'acide lactique formé, trouve des résultats du même ordre : le foie forme plus d'acide lactique à partir du fructose qu'à partir du glucose ou du glyco-

gène. Ce caractère d'utilisation réduite du glucose rapproche le foie du muscle, et le différencie des autres organes. Dans toutes ces expériences, la quantité de glucides disparue est le plus souvent bien supérieure à celle de l'acide lactique formée ⁶³⁷⁻¹⁸⁹.

L'*arabinose* ¹²⁹⁰, le *xylose*, le *sorbitol* et le *salabrose* ⁶⁴⁵, l'*inositol* ¹²⁹⁰ ne sont pas transformés en acide lactique par le foie.

Les *esters mono et diphosphoriques d'hexose* ne sont pas transformés en acide lactique par le foie ¹³⁸³⁻⁸⁹³⁻¹⁴¹¹. Cependant, d'après HAARMANN ⁶³³, le foie produit plus d'acide lactique à partir de l'ester hexosediphosphorique qu'il n'en forme à partir du fructose ; les résultats de HAARMANN peuvent peut-être s'interpréter si l'on tient compte de ce que YAMAZOYE ¹⁷¹⁴ a montré que le foie transformait l'ester hexosediphosphorique en acide lactique en présence de glutathion ; dans les expériences de HAARMANN, le glutathion hépatique aurait pu manifester son activité.

Les *trioses* (aldéhyde glycérique et dihydroxyacétone) sont transformés en acide lactique par le foie ⁴²³⁻¹¹⁴⁸⁻¹⁴¹¹.

L'acide *phosphoglycérique* n'est pas utilisé à la formation d'acide lactique, sauf s'il est additionné de phosphoglycérol ⁹¹.

L'acide *pyruvique* peut-être réduit par le foie et transformé en acide lactique ⁴³⁸⁻⁶³⁵ ; la transformation se fait en aérobiose comme en anaérobiose ⁸⁵⁷⁻⁵³ et dans ce dernier cas, de faibles concentrations en acide pyruvique peuvent faire doubler la production d'acide lactique ¹¹¹⁶.

Le *méthylglyoxal* est transformé en acide lactique par les extraits ou la pulpe de foie, grâce à l'intervention de la glyoxalase ³²⁷⁻¹²²⁹⁻⁹¹⁷⁻⁹²⁻⁹⁴⁻⁶³⁴. Dans l'appareil de WARBURG, les coupes de foie forment plus d'acide lactique à partir du méthylglyoxal qu'à partir de tout autre substrat ¹⁶⁵³⁻¹¹³³⁻¹⁴¹¹⁻⁸¹⁸.

L'*alanine* ajoutée au liquide de perfusion du foie provoque l'augmentation de la production d'acide lactique ⁴³⁷⁻⁹⁴⁵. Ajoutée à la pulpe de foie, l'alanine aurait la propriété d'augmenter la formation d'acide lactique ¹⁶⁰², mais cette augmentation serait très faible ¹⁸⁹.

Le *glycérol* augmente la production d'acide lactique par le foie s'il est ajouté au liquide de perfusion ¹²⁹⁰.

L'acide *butyrique* et l'acide β -*hydroxybutyrique* forment de l'acide lactique s'ils sont incorporés à la pulpe de foie.

Les [acides *malonique*, *succinique* et *tartrique* forment de

l'acide lactique s'ils sont ajoutés au liquide de perfusion du foie ; il n'en est pas de même de l'acide *acétique* ¹²¹².

Malgré la variété des substances qui sont capables d'augmenter la formation d'acide lactique par le foie, il semble bien qu'*in vivo*, le foie ne procède pas par un mécanisme différent de celui du muscle lorsqu'il forme de l'acide lactique ; pourtant la mauvaise utilisation qu'il paraît faire dans ce but des esters hexosephosphoriques, est de nature à inspirer des doutes à ce sujet.

C. FACTEURS INFLUENÇANT LA FORMATION D'ACIDE LACTIQUE DANS LE FOIE.

Les *inhibiteurs* de la fermentation (fluorure, oxalate, acides monohalogénoacétiques), agissent dans le foie de la même manière que dans les autres tissus ; ils permettent même la disparition anaérobie de l'acide lactique préformé ou surajouté ⁶³⁸. Les inhibiteurs n'empêchent pas la transformation du méthylglyoxal en acide lactique ⁶³⁸. Pourtant, à concentration suffisamment élevée, l'acide iodacétique inhibe la transformation envisagée, mais grâce à une action directe sur le glutathion ³⁵⁸ nécessaire à la transformation. L'acide bromacétique n'inhibe pas la formation d'acide lactique à partir de l'acide pyruvique ⁶³⁸.

La *congélation*, qui dans le muscle, n'empêche pas une formation ultérieure d'acide lactique ¹⁵⁰⁸, fait perdre au foie son pouvoir de former de l'acide lactique ¹⁵⁰⁸ ou se borne à l'abaisser ¹⁴⁹².

L'*acidification* tout comme l'*alcalinisation* du liquide de perfusion augmenterait la formation d'acide lactique par le foie ¹⁵⁶¹⁻¹⁵⁶². Pourtant, l'addition de bicarbonate à la pulpe de foie n'augmente pas la valeur du maximum d'acide lactique formé, ce qui oppose le foie au muscle ⁴⁷⁴.

Le *jeûne* diminue la production d'acide lactique par le foie ⁴⁷⁴⁻¹⁶⁰ ; la diminution des réserves glucidiques n'est pas seule en cause pour expliquer ce phénomène, car l'addition de divers substrats au foie ne provoque pas d'accroissement de formation d'acide lactique. ROSENTHAL ¹⁴¹¹ admet que le foie des animaux normalement nourris contient un activateur des transformations qui aboutissent à la formation d'acide lactique. Chez l'animal vivant, le jeûne abaisse la teneur du foie en acide lac-

tique ²⁹⁴⁻¹⁶¹ ; si le jeûne est prolongé, le taux d'acide lactique remonte à la période terminale ¹⁶⁷⁸.

L'aldéhyde *glycérique*, qui inhibe la glycolyse d'un certain nombre de tissus, stimule la glycolyse du foie ⁷⁰.

L'aldéhyde *acétique* et le *bleu de méthylène* ¹⁴¹³, ainsi que la *germanine* ⁵³⁷ accélèrent la formation d'acide lactique par le foie *in vitro*. Les *sels biliaires*, à faible concentration, diminuent la formation d'acide lactique ; à forte concentration, ils l'augmentent ; le désoxycholate l'augmente toujours ¹⁵⁸⁶.

D'après TAKEHIRO ¹⁵⁶⁴ le *sulfate de magnésium* et le *chlorure de calcium* ajoutés au liquide de perfusion augmentent la formation d'acide lactique par le foie ; mais d'après IINO ⁷⁶⁶, les résultats seraient inconstants ; la suppression de l'ion Ca^{++} dans le liquide de perfusion augmente aussi la formation d'acide lactique.

Les effets de l'*atropine*, de la *cocaïne* et de l'*ergotoxine* varieraient suivant la concentration à laquelle elles sont employées ¹⁵⁶³.

II. — Disparition de l'acide lactique dans le foie.

Le tissu hépatique est capable d'oxyder le lactate ⁴¹⁷ ; comme les autres tissus, il contient une déshydrogénase lactique ¹⁷¹² ; mais le foie est aussi avec le muscle, un des organes dans lesquels la resynthèse aérobie des glucides à partir de l'acide lactique a pu être démontrée. Elle a été notée dans le foie perfusé, dès 1912, par PARNAS et BAER ¹³¹⁸, puis par BARRENSCHEEN ⁸⁹ en 1914 (1). Chez l'animal vivant, la resynthèse a été mise en évidence par CORI et CORI ³⁰⁵ ; l'administration de lactate provoque l'augmentation de la teneur du foie en glycogène ; cette augmentation est plus marquée par l'emploi de l'acide *l*-(+)-lactique, que par l'emploi du racémique ; quant à l'acide *d*-(—)-lactique, il n'est l'objet d'aucune resynthèse. D'après CORI, l'absence de resynthèse notée par ABRAMSON, EGGLETON et EGGLETON ⁵ à la suite d'injection

(1) Cependant BURN et MARKS ²¹⁵ (1926) ont pensé que la resynthèse des glucides ne se faisait pas à partir de l'acide lactique, car sa teneur dans le liquide perfusé ne diminue parfois qu'à peine.

intra-veineuse de lactate pourrait être imputée à l'anesthésie ou à l'alcalose ; il semble que les résultats négatifs de BODO, FRIEDEMANN et BENAGLIA ¹⁴⁶ pourraient s'expliquer par des considérations du même ordre. Les expériences de NITZESCU et BENETATO ¹²⁴⁴, celles de HODGSON ⁷³⁸ confirment les résultats de CORI.

La resynthèse des glucides du foie à partir de l'acide lactique a été également observée sur des coupes de tissu ¹⁵⁵⁷⁻⁴⁵⁵⁻¹¹⁰ et dans la pulpe d'organe oxygénée ¹³⁵¹⁻⁸⁸ (1). La resynthèse se fait surtout aux dépens de l'acide *l* — (+) — lactique ¹¹⁴⁹.

L'oxydation du lactate donne naissance à du pyruvate ; elle est diminuée par le jeûne, sans doute par la suite d'un abaissement de la teneur en coenzyme ¹⁴¹⁵. La resynthèse se ferait aussi par l'intermédiaire de l'acide pyruvique, transformation qui met en jeu la cozymase, grâce à sa fonction de transporteur d'hydrogène ⁴⁵⁵. Pourtant dans des expériences relativement anciennes de perfusion l'acide pyruvique ¹³¹⁸⁻⁸⁹⁻⁷³ n'avait pas provoqué de synthèse de glucides dans le foie, mais les expériences de STÖHR ¹⁵³² montrent que le foie élabore du glycogène après ingestion d'acide pyruvique ou de méthylglyoxal.

L'acide lactique joue sans doute un rôle pour le maintien des réserves glycogéniques du foie ; le foie de chat, en effet, est incapable d'utiliser le glucose pour fabriquer du glycogène, tandis qu'il peut utiliser le fructose ou l'acide lactique dans ce but ¹⁰³⁵ ; or le foie de chat peut former de l'acide lactique à partir du fructose et non à partir du glucose.

III. — Interrelations entre l'acide lactique du sang et celui du foie.

La plupart des auteurs ²⁶⁶⁻¹²⁵¹⁻⁷⁸³⁻⁸³²⁻¹⁶⁸⁷ sont d'accord pour reconnaître que le sang sus-hépatique est moins riche en acide lactique que le sang de l'artère hépatique ou celui de la veine porte, donc que le sang s'appauvrit en acide lactique au cours de la traversée hépatique ; néanmoins, on a pu trouver parfois

(1) CARRUTHERS ²³¹, dosant les glucides totaux après hydrolyse acide dans des coupes de foie maintenues dans du liquide de RINGER saturé d'oxygène et additionné d'acide lactique, n'est pas parvenu à confirmer les résultats de TAKANE ¹⁵⁵⁷.

des teneurs plus élevées en acide lactique dans le sang efférent que dans le sang afférent ⁷²⁵⁻⁷²⁶⁻¹⁴⁶⁹. Dans leur ensemble, les résultats analytiques confirment l'opinion devenue classique de MINKOWSKI ¹¹⁵⁹ et de V. NOORDEN et EMBDEN ¹²⁵⁹ selon laquelle le foie est intéressé à l'utilisation de l'acide lactique dans l'organisme. L'estimation de la quantité d'acide lactique retirée par le foie à la circulation comporte tant d'arbitraire et joue sur des variations relativement si minimes de la lacticémie qu'on ne peut s'étonner de la divergence des résultats publiés dans la littérature ¹⁰²³⁻⁴⁰⁵⁻⁷²⁶.

La perfusion du foie par un liquide contenant de l'acide lactique montre également le pouvoir qu'a le foie de faire disparaître cet acide ¹²⁹³⁻¹²³³⁻⁴⁷⁶⁻¹²⁷⁸ ; la disparition de l'acide lactique dans le liquide de perfusion suivrait la loi des réactions monomoléculaires ¹²⁷⁷. Il faut admettre que les expériences qui mettent en évidence un déversement d'acide lactique dans le liquide de perfusion (1) ont été réalisées dans des conditions d'oxygénation insuffisante.

Le pouvoir que peut présenter le foie, de fixer de l'acide lactique sanguin est beaucoup plus net et devient incontestable lorsqu'on administre de l'acide lactique par voie intra-portale : en effet, le taux d'acide lactique dans la veine sus-hépatique n'augmente pas ¹⁴⁷⁰. De même après injection intra-veineuse de lactate à dose suffisante pour produire une augmentation généralisée de la lacticémie, les valeurs de la lacticémie dans les vaisseaux afférents et efférents du foie conservent leurs rapports normaux ⁸³².

Le pouvoir fixateur du foie se manifeste aussi après travail musculaire ; la lacticémie est généralement moins augmentée dans la veine sus-hépatique que dans la veine porte ⁴⁰⁵⁻⁷²⁶. Lorsque l'hyperlacticémie est provoquée par emploi de glucose ou de maltose, il y a disparition d'acide lactique au cours de la traversée hépatique ; au contraire, il y aurait déversement d'acide lactique par le foie dans le sang par emploi de fructose ¹⁶⁸⁷⁻¹⁶⁸⁸⁻¹⁶⁹⁰ (2). L'anesthésie à l'éther ne donne pas de

(1) ⁴³⁷⁻¹⁹¹⁻⁷⁶⁶⁻¹⁵⁶¹⁻¹⁵⁶²⁻⁷⁶⁸⁻¹³³.

(2) ROSE, GIRAGOSSINTZ et KIRSTEIN ¹⁴⁰⁸, cependant, avaient trouvé que la lacticémie sus-hépatique était bien inférieure à la lacticémie portale après administration de fructose par la voie intestinale.

variations définies dans les valeurs comparées des sangs afférent et efférent du foie ⁵⁴⁹.

IV. — Influence exercée par l'hépectomie ou par des lésions hépatiques expérimentales sur le métabolisme lactique.

Les expériences anciennes (1886) de MINKOWSKI ¹¹⁵⁸ et de MARCUSE ¹⁰⁶¹ ont montré que l'hépectomie était suivie d'une forte élimination d'acide lactique dans les urines. Plus récemment, on a vu que l'ablation du foie entraînait une très forte hyperlacticémie ⁸⁶⁴. Cette hyperlacticémie et cette lacticurie pouvaient aussi reconnaître une origine circulatoire et être favorisée par l'anesthésie, objections que HOPPE-SEYLER avait entrevues dès 1890 et auxquelles MINKOWSKI ¹¹⁵⁹ avait répondu en 1893. De fait, on observe toujours une augmentation de la lacticémie après l'ablation du foie, mais tandis que pour certains auteurs l'hyperlacticémie est immédiate et progressivement croissante jusqu'à la mort ⁷²⁶⁻⁵²⁻⁵⁰⁹, pour d'autres elle n'apparaît qu'à une phase tardive de l'expérience ⁴⁰⁵⁻¹⁵²⁰. Le choc opératoire et l'anesthésie peuvent contribuer à l'hyperlacticémie ¹⁵², car après une phase initiale de lacticémie augmentée, celle-ci revient à la normale au cours de l'expérience pour ne s'élever de nouveau qu'à la phase terminale.

Pour SNELL et ROTH ¹⁵²⁰, l'hépectomie ne provoque pas par elle-même d'hyperlacticémie, elle ne fait que favoriser une augmentation qui tend à se faire sous l'influence d'une autre cause. En effet, lorsque l'on fait agir un agent hyperlacticémiant chez un animal hépectomisé, on voit dans la majorité des cas apparaître une lacticémie particulièrement élevée et durable. Elle a été observée : après administration de lactates ¹¹⁶¹⁻¹⁴⁶⁹⁻¹⁵², après excitation musculaire ¹⁰⁷⁸⁻¹⁵²⁰⁻²⁹¹⁻¹⁰²⁷⁻⁵²⁻¹¹⁶¹, après administration d'adrénaline ¹¹⁶¹⁻¹⁰⁵⁴⁻¹⁵², d'éther ou de picrotoxine ¹¹⁶¹, enfin dans le besoin d'oxygène ¹⁰⁷⁸⁻⁴⁰⁵.

En somme, l'hyperlacticémie consécutive à l'hépectomie n'est pas unanimement constatée, elle ne paraît pas s'exagérer toujours sous l'influence d'agents hyperlacticémiants ; cela semble indiquer que si le foie joue un rôle certain dans l'élimination de l'acide lactique, il n'est pas le seul organe intéressé

à cette fonction et les autres tissus doivent jouer à cet égard un rôle vicariant.

Le maintien de la glycémie à son niveau normal par injection continue de glucose à la suite de l'hépatectomie a pour effet de diminuer le taux de l'hyperlacticémie post-opératoire ³⁹³⁻¹¹⁶¹⁻⁵².

A côté de l'hyperlacticémie consécutive à l'hépatectomie, on observe aussi, sous l'influence d'une excitation électrique, une augmentation de la teneur en acide lactique du *muscle* plus grande chez l'animal hépatectomisé ⁴²⁸; la fonction de resynthèse est diminuée par l'hépatectomie, mais l'injection de glucose est capable de la rétablir ³³¹. L'injection de lactate à l'animal hépatectomisé n'augmente pas la glycémie ¹⁰⁵⁵.

La fonction glycogénolytique, comme la fonction de resynthèse paraissent donc deux mécanismes par lesquels le foie s'oppose à l'élévation de la lacticémie dans les conditions normales, un troisième mécanisme pourrait être constitué par la fonction uréopoïétique ¹⁴⁵⁸ qui produit dans le sang un déplacement de l'équilibre acide-base dans le sens de l'acidose favorisant la disparition de l'acide lactique.

Les lésions expérimentales du foie produisent de l'hyperlacticémie : intoxication phosphorée ¹²⁵⁵⁻¹¹⁶³ intoxication par le chloroforme, le tétrachlorure de carbone ¹¹⁶³⁻⁴⁰, l'hépatotoxine, l'irradiation aux rayons X ¹¹⁶³ et aussi la ligature du cholédoque ¹¹⁶³⁻¹⁷¹⁶. KIKUTA ⁸⁶³ a remarqué que l'acide lactique augmente plus constamment dans la lymphe que dans le sang à la suite de lésions hépatiques causées par le phosphore, la toluylènediamine, ou la ligature du cholédoque. Izumi a mis sur le compte d'une atteinte hépatique l'hyperlacticémie provoquée par l'iléus expérimental ⁷⁸³⁻⁸⁶³; l'hyperlacticémie est plus marquée dans le sang sus-hépatique que dans le sang artériel ou portal ⁷⁸³.

Les lésions expérimentales du foie rendent également l'organisme plus sensible aux effets hyperlacticémiants qu'entraîne l'administration de lactates ¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁻¹¹⁶⁶⁻⁴⁰; pourtant NOAH ¹²⁵⁵ et P. F. HAHN ⁸⁵² n'ont pas observé d'action régulière dans ce sens. L'administration d'adrénaline ¹²⁴⁶⁻⁴⁰, d'insuline et de glucose ⁴⁰ provoque une hyperlacticémie qui est plus intense et plus durable si le foie est lésé. La lacticémie serait à peine influencée par l'anesthésie à l'éther chez les animaux rendus

ictériques par ligature du cholédoque ⁶. Il en est de même pour l'injection de chlorure d'ammonium ⁶.

Lorsque le système réticulo-endothélial du foie est bloqué par injection d'encre de Chine, la lacticémie basale reste inchangée ¹¹⁶³, mais l'organisme devient plus sensible à l'action des agents hyperlacticémisants ⁵⁶².

FÜRTH et ENGEL ⁵³⁵ ont montré que l'élimination urinaire de l'acide lactique consécutive à l'administration de lactates ¹²²⁶ était plus considérable en cas de lésion du foie que chez les sujets normaux. MIZUNO ¹¹⁶⁴ a observé après lésion hépatique expérimentale une augmentation de l'excrétion biliaire de l'acide lactique, dans les conditions basales et dans les conditions de surcharge lactique.

Le foie lésé semble capable, comme le foie normal de priver le liquide perfusant d'une partie de l'acide lactique qu'il contient ⁴⁷⁶; ce résultat contredit une assertion antérieure ⁷⁷⁸, mais trouve une confirmation partielle dans un travail selon lequel le foie lésé retirerait moins d'acide lactique au liquide de perfusion que le foie normal ¹²⁷⁷ (1).

La pulpe de foie lésé se comporterait comme celle de foie normal en ce qui concerne la glycolyse anaérobie et la resynthèse des glucides à partir de l'acide lactique ¹⁵⁹¹. S'il en est bien ainsi, les troubles engendrés par les lésions du foie ne pourraient être imputés à une altération de la cellule hépatique, mais bien à une altération du fonctionnement de l'organe, due vraisemblablement, comme LÆWI ⁱⁿ ⁵⁰⁷ l'avait avancé autrefois, à des troubles circulatoires provoquant de l'anoxie.

En résumé, le foie est susceptible de former de l'acide lactique à partir de substrats variés; mais il semble qu'*in vivo* le foie ait surtout pour rôle de soustraire de l'acide lactique au sang circulant; le foie serait capable de faire subir une resynthèse de glucides à une partie de l'acide lactique soustrait.

(1) IMHAÜSER ⁷⁶⁸ note une formation d'acide lactique supérieure avec le foie provenant d'animaux intoxiqués par l'amanite phalloïde, qu'avec le foie normal.

INTESTIN

La présence d'acide lactique dans l'intestin a été notée par MORISHIMA ¹¹⁷⁵. Il y a intérêt dans l'étude de l'intestin au point de vue de son comportement dans le métabolisme lactique à considérer cet organe comme composé de deux parties : une partie musculaire dont le métabolisme ne se distingue en rien de celui du muscle lisse (cf. p. 89) et une partie muqueuse dont il va surtout être question. La muqueuse intestinale possède un pouvoir glycolytique ¹⁶⁵³ qui devient nul en aérobiose, si l'on examine l'intestin en sérum homologue ¹⁴¹⁶. La glycolyse anaérobie de la muqueuse intestinale, comme celle du foie et du cerveau, est activée par addition d'acide pyruvique ¹¹¹⁶.

BUMM, APPEL et FEHRENBACH ²¹¹ ont étudié la réaction de PASTEUR sur la muqueuse du gros intestin, et ils ont montré que l'intensité de cette réaction est indépendante de la respiration, ce qui s'oppose à la transposition à tous les organes des conceptions de MEYERHOF sur la réaction de PASTEUR.

L'introduction de fructose, mais non de glucose, dans l'intestin provoque une augmentation de la lacticémie dans la veine porte ¹⁴⁰⁸. Le régime carné ne provoque pas de variation du taux de l'acide lactique dans la veine porte ¹⁰²³.

RATE

La présence d'acide lactique dans la rate a été notée par HIRSCHLER ⁷³⁶ puis par MORYIA ¹¹⁷⁸ ; KIKKOJI ⁸⁶⁰ a observé sa formation dans l'autolyse du tissu splénique.

Le tissu splénique est caractérisé par un pouvoir glycolytique élevé qui le rapproche des tissus embryonnaires ¹¹⁹⁰. Le tissu splénique dégrade facilement le glucose ¹⁰⁹³, mais non le fructose ³⁶³. Les extraits de rate, incapables de former de l'acide lactique spontanément ou à partir du glucose, en forment à partir de l'ester hexosephosphorique ⁴³⁰.

L'ablation de la rate entraînerait un abaissement de la lacticémie d'après DIENERSTEIN et GENESS ³⁶⁹, tandis que d'après TANAKA ¹⁵⁷⁴ elle entraînerait une élévation transitoire. La splénectomie retarde le retour de la lacticémie à la normale après injection de lactate, mais ne modifie pas la valeur du maximum

observé ⁴². La splénectomie diminue l'hypolacticémie que provoque l'ablation de la thyroïde ¹⁵⁷⁴. L'exclusion circulatoire de la rate inhibe la formation de glycogène hépatique lors d'une injection de lactate d'ammonium ; l'acétylcholine s'opposerait à cet effet de la splénectomie ⁶¹³. KERLY et REID ⁸⁵¹ n'ont pu retrouver aucun de ces résultats en opérant avec du lactate de sodium ; la divergence des résultats pourrait être imputée à l'action opposée des cations Na et NH⁴ sur l'équilibre acide-base. L'adjonction d'hormone splénique au sang perfusant le foie isolé ne modifie pas la diminution de la teneur en acide lactique du perfusat ⁴⁷⁶.

Les variations de la lacticémie dans la veine porte.

Le sang efférent de l'intestin et de la rate, comme celui du pancréas (cet organe sera étudié, avec les organes divers et avec les glandes endocrines) est drainé par la veine porte. Les déterminations de la lacticémie effectuées simultanément dans le sang artériel et le sang portal seraient donc susceptibles d'apporter des renseignements sur le rôle joué par les viscères abdominaux vis-à-vis du métabolisme lactique. Les résultats les plus contradictoires ont été rapportés : d'après WARBURG ¹⁶⁵⁴, le sang artériel et le sang portal ont des lacticémies sensiblement égales ; le sang portal serait plus riche en acide lactique, pour certains auteurs ¹⁴⁶⁹⁻¹⁶⁸⁷, tandis que pour d'autres ce serait le sang artériel qui serait le plus riche ⁷⁸³⁻⁸³². Les expériences de HIMWICH, KOSKOFF et NAHUM ⁷²⁵ ont donné des résultats variables ; celles de LONDON ¹⁰²³ indiquent qu'en moyenne, la veine porte recevrait des viscères abdominaux 12 mg. d'acide lactique par litre de sang circulant.

Après travail musculaire, la lacticémie augmente généralement davantage dans la veine porte que dans le sang artériel ¹⁰²³. L'injection intra-veineuse continue de lactate, de glucose, de fructose, ou de maltose augmente davantage la lacticémie artérielle que la lacticémie portale ¹⁶⁶⁷⁻¹⁶⁸⁸⁻¹⁶⁹⁰.



CHAPITRE VI

CŒUR. POUMONS.

CŒUR

I. — Formation de l'acide lactique dans le cœur.

Comme le muscle squelettique et le foie, le cœur, lorsqu'il est placé dans des conditions d'anaérobiose, forme de l'acide lactique ¹⁵⁹⁹⁻¹²⁰²⁻⁶⁶⁰⁻⁴⁰⁹⁻²⁴⁹. La formation anaérobie d'acide lactique a été également constatée sur la préparation cœur-poumons (v. p. 112) ¹³⁹⁵⁻¹⁴²¹⁻⁴⁵⁹ et sur des bandelettes de cœur se contractant dans du liquide physiologique ¹⁶⁷³⁻⁶⁰⁹. Si l'anaérobiose du cœur est réalisée indirectement par intoxication cyanhydrique, la formation d'acide lactique est également considérable, se traduisant par une différence artério-veineuse de la lacticémie atteignant 18 cg. par litre ¹³⁹⁵⁻⁴⁵⁹.

Le cœur isolé, placé en anaérobiose, accumule l'acide lactique qu'il est capable de former. Le taux de l'acide lactique atteint un maximum, le maximum de rigidité, dont la valeur est inférieure à celle présentée par le muscle squelettique ⁷³⁰⁻³². La valeur du maximum augmente si l'incubation du cœur est effectuée en milieu tamponné par des phosphates ; par contre, les vitesses de formation paraissent être du même ordre, que les milieux soient tamponnés ou non ⁶⁰⁹, que la réaction soit alcaline ou neutre ²⁴⁹. La vitesse de formation diminue avec le temps ²⁴⁹. En milieu alcalin, presque tout l'acide lactique formé par le cœur diffuse dans le milieu extérieur, tandis qu'en milieu neutre, l'enrichissement du myocarde est considérable ²⁴⁹. L'excitation électrique du myocarde provoque une augmentation de la formation d'acide lactique jusqu'à atteindre un maximum, le maximum de fa-

tigue, dont la valeur est inférieure à celle du maximum de fatigue du muscle squelettique ⁸³⁶⁻¹⁶⁵⁻⁵⁸⁰⁻²⁴⁹. Si le maximum de fatigue a une valeur inférieure dans le cœur, ce n'est pas parce que le cœur contient moins de glycogène que le muscle, c'est parce que le cœur, plus que le muscle, est sensible aux variations de pH et qu'il a un pouvoir tampon plus faible que ce dernier ⁸³⁶⁻⁸³⁵.

L'anoxie régionale provoquée par la ligature d'une branche de l'artère coronaire a pour effet d'augmenter la teneur en acide lactique du territoire infarcté ⁷²¹.

L'oxygène, à l'opposé, joue un rôle inhibiteur sur la formation d'acide lactique par le cœur ²⁵⁰.

Les difficultés techniques que présente le dosage de l'acide lactique dans les organes expliquent la diversité des teneurs indiquées pour le cœur. SCHENK ¹⁴⁵¹ en 1924, trouvait que le cœur ne contient pas d'acide lactique, et WETZEL et coll. ¹⁶⁷⁷ en 1935, trouvent une teneur de 320 mg. pour 100 g. de tissu frais. Les dosages qui paraissent les plus sûrs donnent pour le cœur isolé des teneurs comparables à celles trouvées dans le muscle squelettique au repos. KARZ et LONG ⁸³⁶ trouvent qu'il y a deux fois moins d'acide lactique dans le cœur que dans le muscle ; FISCHER ⁴⁸⁸ trouve plus d'acide lactique dans le cœur que dans le muscle. La teneur du cœur en acide lactique chez les invertébrés ¹⁶⁵ est du même ordre de grandeur que chez les vertébrés. Le ventricule serait moins riche en acide lactique que l'oreillette ⁵⁸⁰. Lorsque le cœur vivant est placé en aérobiose, sa teneur en acide lactique diminue légèrement ¹⁶⁶³.

Il se forme beaucoup plus d'acide lactique, pour un même poids de *glycogène*, dans le cœur que dans le muscle squelettique ⁷³⁰ et cette quantité est susceptible de s'accroître largement si le cœur est maintenu en survie par perfusion à l'aide d'un liquide physiologique contenant 1 0/100 de *glucose* ²⁴⁹. HAARMANN ⁶³³ a d'ailleurs montré que la pulpe de cœur formait, contrairement au muscle, beaucoup plus d'acide lactique à partir du glucose que du glycogène ou du *fructose* (les cœurs des différentes espèces animales ont à cet égard des comportements différents ²²⁵⁻¹¹⁷⁰). La pulpe de cœur ne forme pas d'acide lactique à partir des *pentoses* ⁶⁴⁵.

Le mécanisme de la formation de l'acide lactique dans le cœur n'est pas complètement élucidé ; il paraît être le même que dans le muscle squelettique, et faire intervenir des intermédiaires

phosphorylés ¹²⁶⁷. La pulpe de cœur forme de l'acide lactique à partir de l'ester hexosediphosphorique plus rapidement qu'à partir du glycogène, mais bien plus lentement qu'à partir du glucose ⁶³³. L'acide pyruvique, le phosphoglycérol, de même que le méthylglyoxal, sont susceptibles de provoquer la reprise des battements du cœur ⁵⁵⁹; en outre, le méthylglyoxal possède un effet particulièrement net sur l'électrocardiogramme ⁶⁰². Ces constatations sont de nature à faire penser que le cœur pourrait aussi produire de l'acide lactique par l'intermédiaire du méthylglyoxal, mais ce corps n'a pu, jusqu'à présent, être mis en évidence dans le liquide de perfusion. La présence dans le cœur d'acide adénosinetriphosphorique ¹⁰¹⁵ ou d'autres acides adénosinopolyphosphoriques et de phosphocréatine semble témoigner de l'existence d'une phosphorylation.

Les inhibiteurs de la glycolyse empêchent la formation d'acide lactique dans le cœur isolé. L'acide monoiodacétique, à une concentration compatible avec la survie, empêche la formation d'acide lactique à partir du glycogène, mais non à partir du glucose; le même agent empêche la formation d'acide lactique à partir du glycogène et du glucose dans les extraits de cœur ¹¹⁷⁰; la formation d'acide lactique dans le cœur peut être influencée par les médicaments tonocardiaques: strophanthine, digilainide, scillarène, caféine; à faible dose, ceux-ci augmentent la formation d'acide lactique; à forte dose, ils la diminuent *in* ⁵¹⁴; la caféine peut modifier cette action des autres tonocardiaques, *in* ⁵¹⁴, la perfusion du cœur par certains acides aminés augmente la formation d'acide lactique ³²⁰⁻³²¹.

II. — Disparition de l'acide lactique dans le cœur.

Le cœur peut faire disparaître de l'acide lactique lorsqu'il est perfusé avec des liquides qui en contiennent. La quantité d'oxygène consommée est beaucoup plus grande que celle nécessitée par la combustion de l'acide lactique retenu ¹⁰⁴⁰⁻⁴⁶⁰ et il est impossible, comme pour le muscle, de savoir si la combustion a effectivement lieu, ou si l'acide subit une resynthèse ¹⁴²¹ et si la combustion n'intéresse que les glucides; BASSANI et FOFFANI ⁹⁹ suggèrent la synthèse d'acides aminés car ils observent une diminution concomitante d'ammoniaque.

La pulpe du cœur ne forme pas d'acide lactique en aérobiose et elle est capable de faire disparaître de l'acide lactique surajouté, même en anaérobiose ⁶⁴². Ces phénomènes sont imputables à la présence, particulièrement abondante dans le cœur, d'une déshydrogénase lactique ¹⁸⁷.

L'acide monoiodacétique n'agit pas de façon notable sur l'absorption de l'acide lactique par le cœur ¹⁴²⁰⁻⁴⁵⁹⁻¹⁵⁸²⁻⁶⁰⁸, pourtant le lactate surajouté à la pulpe de cœur ne rétablit pas la respiration inhibée par l'acide monoiodacétique ⁷⁸. Le fluorure de sodium diminue la quantité d'acide lactique absorbée par le cœur ⁶⁰⁸.

III. — Interrelations entre les teneurs en acide lactique du sang et du cœur.

Alors que le muscle squelettique semble céder de l'acide lactique au sang, le muscle cardiaque en absorbe indubitablement ; le sang de la veine coronaire est moins riche en acide lactique que le sang artériel ⁷²⁵⁻¹⁰⁴⁰⁻¹³⁹⁵⁻⁴⁵⁹ (1) et la différence artério-veineuse varie de 3 à 23 cg. par litre de sang. La quantité d'acide absorbé par le cœur augmente lorsque la concentration dans le sang artériel s'élève (ROLSHOVEN ¹³⁹⁵ EVANS ⁴⁶⁰) elle s'abaisse lorsque cette concentration s'abaisse au-dessous d'un certain seuil ⁴⁶⁰. La teneur du cœur en acide lactique s'accroît lorsque la lacticémie s'est élevée sous l'influence du travail musculaire ⁴⁸⁸ ou de l'anesthésie au chloroforme ¹⁴⁸⁷.

Le pouvoir que possède le cœur de s'emparer d'une partie de l'acide lactique des liquides qui le traversent est sous la dépendance des conditions d'oxygénation et du débit circulatoire ; l'excitation du vague provoquant de l'anoxie par diminution du débit sanguin dans le cœur augmente la teneur du cœur en acide lactique, et diminue son pouvoir fixateur : la différence artério-veineuse augmente ; au contraire, l'excitation du ganglion étoilé, augmentant le débit sanguin, augmente le pouvoir fixateur du cœur et diminue la différence artério-veineuse. La pitressine produit un effet variable suivant les doses employées : les faibles

(1) Le même phénomène se retrouve dans la perfusion du cœur isolé ¹⁰⁴³ et dans la perfusion d'un fragment d'oreillette ⁶⁰⁹.

doses augmentent la différence artério-veineuse ; les doses fortes, diminuant le débit, provoquent de l'anoxie : le cœur n'absorbe plus d'acide, il peut même en déverser dans le sang veineux ¹⁰⁴⁰.

IV. — Acide lactique et fonctionnement cardiaque.

Le cœur empoisonné par l'acide cyanhydrique est encore capable d'activité ¹⁶⁶⁸. La formation d'acide lactique serait la seule source importante d'énergie que le cœur isolé, maintenu en état d'anoxémie, puisse utiliser pour continuer à battre ²⁵¹.

Mais l'accumulation d'acide lactique dans le cœur paraît être une des causes de cessation de la survie de cet organe ; l'arrêt est sans doute imputable, d'une part à l'acidification (le cœur a un pouvoir tampon faible) et d'autre part à la toxicité propre de l'ion lactique ²⁴⁹⁻²⁵¹⁻¹⁵⁸⁵.

La quantité d'acide lactique formée en anaérobiose dans le cœur serait proportionnelle à la pression diastolique ¹²⁰² ; le travail fourni n'intervient pas ¹²⁰²⁻¹⁶⁷³. La quantité d'acide lactique formée est d'autant plus forte que les battements cardiaques sont plus fréquents ou plus amples ⁴⁰⁹.

In vivo on a voulu rapporter à la formation d'acide lactique l'existence de l'onde T que décèlent les électrocardiogrammes ¹⁵⁰¹, mais cette conception a été maintes fois infirmée ¹⁰⁰⁵⁻⁶⁰³⁻¹⁴⁸. Non seulement l'acide lactique représente un substrat utilisable pour le cœur, mais c'est encore un agent capable d'exercer d'utiles actions pharmacodynamiques : il produit une dilatation modérée des vaisseaux coronaires ⁷¹³, il augmente le débit coronarien, diminue la tension veineuse et la fréquence des battements cardiaques ¹⁴⁹. Ces diverses actions sont de nature à influencer favorablement le travail du cœur dans le cas d'exercices musculaires violents, qui s'accompagnent précisément d'hyperlacticémie. L'acide lactique pourrait aussi régler le travail du cœur en agissant sur la viscosité sanguine ⁸⁸⁸. Enfin, l'acide lactique active la respiration du tissu cardiaque, ce qui peut permettre au cœur de fournir un effort plus grand lors d'un travail musculaire intense ⁸⁷¹.

En résumé, le cœur, par un mécanisme analogue à celui du muscle squelettique est capable de former de l'acide lactique à

partir des divers glucides. Grâce à sa richesse en déshydrogénase, le cœur fait facilement disparaître l'acide lactique et c'est cette action qui semble prédominer *in vivo*.

POUMON

La formation d'acide lactique dans le tissu pulmonaire a été notée par Claude BERNARD ¹¹⁹, plus tard par SAITO et YOSHIKAWA ¹⁴³⁴ et le pouvoir glycolytique de ce tissu fut confirmé par la suite ¹⁵³⁴⁻¹⁰⁹³⁻¹⁰⁹².

Le sang perfusant le poumon s'enrichit en acide lactique ^{562 133-461-462}. La quantité d'acide lactique formée ne rend compte que de la moitié environ du glucose disparu ¹⁵¹¹⁻⁴⁶². Si, par contre, on perfuse le poumon laissé *in situ* avec du sang enrichi en acide lactique, la lactémie s'abaisse ⁴⁴⁸. Dans des expériences d'incubation sur le poumon de rat au repos gonflé d'azote ou d'oxygène additionné de gaz carbonique, la formation anaérobie et la disparition aérobie de l'acide lactique ont été très faibles ⁹³⁶.

In vivo, le poumon déverse-t-il de l'acide lactique dans le sang ou lui emprunte-t-il ? D'après les expériences de BINET et COLLAZO ¹³², de GESELL et coll. ⁵⁸⁶, le poumon retirerait de l'acide lactique du sang, le sang artériel étant plus riche que le sang du cœur droit ; cette action du poumon est plus marquée quand la lactémie est augmentée par le travail musculaire ¹⁶, moins définie après injection de lactate ¹⁶⁷⁵. EVANS ⁴⁶², cependant, pense que le poumon doit former *in vivo* plus d'acide lactique qu'*in vitro*, parce que le poumon perfusé forme de l'acide lactique, et que la vitesse de formation ne fait que diminuer au cours de la perfusion.

PRÉPARATION CŒUR-POUMONS

La préparation cœur-poumons de STARLING permet l'étude du métabolisme de ces organes dans des conditions plus physiologiques que celles réalisées par la perfusion des organes isolés, et pourtant moins complexes qu'elles ne le sont *in vivo*. Dès 1916, TSUJI ¹⁵⁹⁹ nota l'enrichissement en acide lactique du sang traversant la préparation cœur-poumons. Dans la préparation cœur-

poumons convenablement oxygénée, on n'observe pas de formation d'acide lactique ¹⁵⁶⁻⁹⁹. ANREP et CANNAN ¹⁸ ont montré que les variations de la lacticémie étaient sous la dépendance du pH sanguin, qui est lui-même régi par la ventilation pulmonaire artificielle ; à pH 7,4, la lacticémie reste constante, en deçà elle s'abaisse, au-dessus elle s'élève. Si le pH est maintenu constant, les variations de la teneur du sang en oxygène ne modifient pas la lacticémie. EGGLETON et EVANS ⁴⁰⁴ ont confirmé ces résultats, mais plus récemment, EVANS et coll. ont précisé ⁴⁶⁰ que les variations de la lacticémie étaient la résultante de deux phénomènes : glycolyse sanguine accrue dans la traversée du tissu pulmonaire, élimination par le cœur de l'excès d'acide formé.



CHAPITRE VII.

ENCÉPHALE. MOELLE. NERFS

ENCÉPHALE

I. — Formation d'acide lactique dans l'encéphale.

A. TENEUR DU CERVEAU EN ACIDE LACTIQUE.

MORIYA ¹¹⁷⁸ a noté la présence d'acide lactique dans le cerveau. Le cerveau isolé et pulvé est capable de faire disparaître le glucose ¹⁰⁹³ et les coupes de cet organe forment, en anaérobiose, des quantités relativement très élevées d'acide lactique ¹⁶⁵³.

La teneur du cerveau en acide lactique paraît, d'après les déterminations récentes, être du même ordre de grandeur que celle du muscle ou du sang ; cette teneur est en moyenne de 10 à 20 mg. d'acide lactique pour 100 g. de cerveau frais de chien, de chat ou de lapin ⁶⁵⁸⁻²⁵³⁻⁶². Les chiffres supérieurs (1) seraient entachés d'erreur par suite de formation d'acide lactique au cours des manipulations.

La vitesse de formation de l'acide lactique post-mortem ¹⁰⁴¹⁻⁷⁵⁵⁻⁶⁵⁶ est variable et s'abaisse avec le temps qui sépare la mesure du prélèvement ¹²⁸. Elle serait de 56 mg. pour 100 g. de tissu au cours de la première minute ¹²⁸, ou de 20 mg. pour 100 g. et par minute pendant les 4 premières minutes ¹⁰⁴¹.

La vitesse de formation de l'acide lactique ne paraît pas uniforme dans toutes les régions de l'encéphale ; elle est plus grande dans la substance grise que dans la substance blanche ¹⁰⁹⁹⁻⁹⁰³. Les plexus choroïdes présentent une glycolyse lactique anaérobie intermédiaire ⁹⁰³. On pourrait imputer à des différences de vitesse de formation les teneurs diverses en acide lactique qui ont été trouvées dans le bulbe (où elle est maxima), dans les hémisphères (où elle est minima), dans le mésencéphale et dans le cervelet ⁶⁵⁸.

(1) Chez le chien ¹⁰⁴¹. Chez le lapin ⁷⁵³⁻⁸²²⁻¹²⁰³⁻¹⁰⁸⁰. Chez le cobaye ⁶⁶⁰⁻⁸²². Chez le rat ¹²⁸. Chez le pigeon ⁸²².

Le prélèvement du cerveau a lieu le plus souvent sous anesthésie ; aussi l'action des divers anesthésiques sur la teneur en acide lactique a-t-elle été étudiée. Le chloroforme et l'éther provoquent une augmentation de cette teneur ⁷⁵⁶. L'éther inhibe d'ailleurs l'oxydation du lactate par le cerveau ⁸²⁰. COBET ²⁵³, avec l'uréthane, a trouvé des valeurs faibles, mais les valeurs élevées indiquées par JUNGSMANN et KIMMELSTIEL ⁸²² ont également été observées chez des animaux anesthésiés à l'uréthane. Le luminal, au contraire, diminuerait la teneur en acide lactique du cerveau ¹⁰⁸⁰.

B. SUBSTRATS.

Les coupes de tissu cérébral sont capables de former de l'acide lactique en utilisant le glucose (WARBURG), et aussi le mannose, mais non le fructose, le maltose, le glycogène ou les trioses ⁹⁹⁵. La pulpe du cerveau forme moins d'acide lactique à partir du glucose que les coupes de tissu ⁴⁶, ce qui semblerait indiquer que le pouvoir glycolytique est en rapport avec l'intégrité cellulaire ; la pulpe forme aussi de l'acide lactique à partir du mannose ⁴⁵, mais n'en forme que de petites quantités à partir du fructose ⁶³³⁻⁴⁵⁻⁸⁵⁵ du galactose ⁴⁵, du glycogène ¹⁵⁸⁰⁻⁴⁸⁻⁶³³.

D'après GORODISSKI ⁶⁰⁵, les extraits aqueux de cerveau seraient capables de former de l'acide lactique non seulement à partir du glucose et du mannose, mais aussi à partir du galactose, du maltose, de l'amidon, de la dextrine. ASHFORD ⁴⁶, par contre, n'a pu obtenir des extraits de cerveau actifs vis-à-vis des oses.

Quoique le glycogène ne soit pas sensiblement transformé en acide lactique par le tissu cérébral (1), il semble qu'il joue néanmoins, à côté du sucre libre et fermentescible ⁸⁵⁵, le rôle de substrat dans la formation d'acide lactique au cours de l'autolyse du tissu cérébral ⁸²²⁻⁸⁵⁵. Il faut admettre pour expliquer que le cerveau ne transforme pas le glycogène surajouté, que celui-ci est inaccessible aux enzymes glycolytiques par suite d'une imperméabilité cellulaire, ou encore que le glycogène propre existe sous une forme particulièrement labile ⁸⁵⁵.

(1) TAKASAKA ¹⁵⁶⁰ trouve cependant autant d'acide lactique à partir du glycogène que du glucose.

Les expériences de JUNGMAHN et KIMMELSTIEL ⁸²² prouvent que le galactose des cérébrosides n'est sûrement pas une source d'acide lactique au cours de l'autolyse.

C. MÉCANISME DE LA FORMATION DE L'ACIDE LACTIQUE DANS LE CERVEAU.

Les expériences suivantes montrent que deux mécanismes distincts peuvent être mis en jeu par le cerveau pour former de l'acide lactique : l'acide lactique se forme à partir du glucose aussi rapidement en l'absence de phosphates qu'en leur présence ; au contraire, la formation — faible il est vrai — d'acide lactique à partir du glycogène est inhibée par « l'immobilisation » des phosphates au moyen du chlorure de calcium (ASHFORD et HOLMES) ⁴⁸. La vitesse de la glycolyse du glucose est même plus faible en milieu phosphaté qu'en milieu bicarbonaté de même pH ⁴⁶. Le cerveau peut donc manifester une formation aphotophorylique d'acide lactique à partir du glucose et une formation, d'ailleurs faible, par phosphorylation du glycogène.

Les esters hexosephosphoriques sont au contraire facilement utilisables par le cerveau pour former de l'acide lactique ⁹⁹⁵⁻⁶³³ et l'ester diphosphorique fournit plus d'acide lactique que l'ester monophosphorique ⁴⁵. La difficulté qu'aurait le cerveau à utiliser le glycogène pour former de l'acide lactique proviendrait donc de la difficulté qu'il aurait à phosphoryler le glycogène, même après addition de coferment ¹⁵⁸⁰. Le cerveau contient de la zymohexase, qui transforme les esters phosphoriques d'hexose en esters de trioses ; les autres réactions de dégradation des esters phosphoriques sont capables de se produire également dans les extraits de cerveau ¹¹⁰². Pourtant, d'après JOHNSON ⁸⁰³, le schéma de la glycolyse musculaire ne s'applique pas au cerveau, car le pyruvate ne favorise pas la disparition de l'acide phosphoglycérique ajouté à la pulpe de cerveau. La pulpe de cerveau transforme en acide lactique l'acide pyruvique ¹⁶⁰⁷⁻⁶³⁵ et le méthylglyoxal ¹¹³³⁻⁶³⁴. Les coupes de cerveau ne forment pas d'acide lactique à partir de l'acide pyruvique, du phosphoglycérol, ou de leur mélange ⁴⁶.

L'acide lactique peut se former à partir de l'acide pyruvique suivant une réaction particulière donnant naissance simultanément à l'acide acétique et à du gaz carbonique ⁹⁰²⁻¹⁶⁶⁵.

D. FACTEURS INFLUENÇANT LA FORMATION D'ACIDE LACTIQUE.

Le fluorure de sodium inhibe la formation anaérobie d'acide lactique dans le tissu cérébral, à partir du glycogène, comme à partir du glucose⁹⁹⁵⁻³⁶⁶⁻⁴⁸⁻⁴⁶; la formation d'acide lactique est plus sensible à l'action inhibitrice du fluorure que la libération des phosphates⁴⁸. En anaérobiose, le monoiodacétate non seulement inhibe la formation d'acide lactique, mais même en favorise la disparition⁶³³⁻⁶³⁹. Le cerveau d'un animal auquel on a fait une injection préalable d'acide monoiodacétique subit une inhibition de son pouvoir lactacidoformateur⁶⁵⁶.

L'ion potasium possède la propriété remarquable d'inhiber, dans le cerveau exclusivement, la glycolyse du glucose en anaérobiose (ASHFORD et DIXON)⁴⁷. L'aldéhyde glycérique, qui paraît inhiber spécifiquement la glycolyse aphosphorylique du glucose, inhibe aussi la glycolyse dans le tissu cérébral⁴⁶⁻⁷⁰. HOLMES⁷⁴⁶ voit dans ce fait un argument essentiel en faveur de la théorie aphosphorylique de la dégradation des glucides dans le cerveau.

Dans le même sens pourraient être interprétées les observations concernant le « coferment T » de BUMM et FEHRENBACH; celui-ci qui n'activerait que la glycolyse (aphosphorylique) du glucose, augmente la glycolyse provoquée par le cerveau²¹³.

Par ailleurs, le phlorizoside inhibe aussi la formation d'acide lactique dans le cerveau¹⁰³⁴, et comme cette inhibition se fait à la concentration qui arrête la phosphorylation dans le muscle, on a pu voir là un argument prouvant que la glycolyse du cerveau est une glycolyse phosphorylique; à cet argument HOLMES⁷⁴⁶ répond que le phlorizoside pourrait intervenir également dans les processus de dégradation aphosphorylique.

II. — Disparition de l'acide lactique dans l'encéphale.

En aérobiose, le tissu cérébral ne possède qu'un pouvoir glycolytique très faible¹⁶⁵³⁻⁶³⁸⁻⁶⁴². La pulpe de cerveau placée en aérobiose⁷⁵⁵⁻⁷⁵⁰ et même en anaérobiose⁶⁴³, fait disparaître l'acide lactique surajouté. L'addition de lactate au tissu cérébral stimule sa respiration¹⁷⁰⁷. Le quotient d'oxydation de l'acide lac-

tique est normal, mais il n'y a pas synthèse de glucides ⁷⁵⁰⁻⁴⁹⁻¹¹⁰. L'extrait de cerveau transformerait cependant l'acide lactique surajouté en ester hexosephosphorique ⁶⁰⁶.

Quoique l'addition de glucose ne provoque pas d'augmentation de la consommation d'oxygène dans le tissu cérébral empoisonné par le fluorure ⁷⁴³, on peut penser qu'il peut être oxydé sans passer par le stade acide lactique ⁸¹⁹. Pour DIXON ³⁷⁷ la théorie de MEYERHOF ne doit pas expliquer la réaction de PASTEUR dans le cerveau, car la vitesse de disparition de l'acide lactique en aérobiose est beaucoup plus faible que sa vitesse de formation en anaérobiose. L'oxygène n'inhibe pas la formation d'acide lactique dans la pulpe de cerveau additionnée d'acide pyruvique ou de méthylglyoxal ⁶⁴².

En aérobiose, l'acide monoiodoacétique, ajouté au liquide de perfusion du cerveau provoque l'abaissement de la teneur en acide lactique de cet organe ⁷⁴⁵. L'injection d'acide monoiodacétique à l'animal vivant provoque une diminution de la teneur du cerveau en acide lactique d'environ 80 % ⁷⁴⁵. L'acide monoiodacétique inhibe la respiration du tissu cérébral, qui est rétablie par addition de lactate ⁹⁰¹. L'acide monoiodacétique, mais non le fluorure, provoque dans le cerveau une accumulation d'acide pyruvique que l'on ne rencontre pas dans les conditions normales ¹²⁴¹. La nicotine inhibe l'oxydation du lactate dans le tissu cérébral ⁴⁷¹.

L'ion potassium, qui inhibe la glycolyse en anaérobiose, augmente la glycolyse aérobie du cerveau de telle façon qu'elle atteint l'ordre de grandeur de la glycolyse anaérobie. L'ion potassium inhibe donc la réaction de PASTEUR ⁴⁷. Son effet est empêché par l'aldéhyde glycerique ⁴⁷. L'étude systématique des actions d'autres ions sur la glycolyse dans le cerveau a permis de les ranger par ordre d'activité croissante : Li, Na, Rb, Cs, K. Cela laisse à penser, puisque les ions forment une série lyotropique, que ce sont des transformations physicochimiques qui entrent en jeu pour modifier la glycolyse ³⁶⁴. Lorsque le sodium est le seul cation présent dans le milieu, la glycolyse aérobie devient intense ; cet effet est détruit par addition de calcium et de potassium ³⁶⁴.

Les effets de potassium sur la glycolyse du cerveau ont permis à DIXON d'élaborer sa théorie physico-chimique de la réaction de PASTEUR, exposée au début de ce travail (voir p. 10). Dans le

cadre de cette théorie, DIXON explique l'effet du potassium par une abolition du rôle freinateur exercé par l'oxygène sur la vitesse à laquelle le substrat peut atteindre les enzymes cellulaires ³⁸⁰. Cet effet ne s'exercerait que sur le cerveau, à l'exclusion des autres tissus ³⁸⁴, parce que, dans l'écorce cérébrale, le métabolisme se déroulerait dans les dendrites superficiels et non à l'intérieur de la cellule (HOLMES), ce qui permettrait une modification plus facile des concentrations ioniques au niveau même de l'activité métabolique ³⁷⁸.

III. — Interrelations entre l'acide lactique du cerveau et celui du sang.

Ces interrelations ont été estimées d'après les teneurs relatives en acide lactique du sang artériel et du sang efférent du cerveau ; la difficulté de prélever ce sang dans les sinus veineux a fait que, le plus souvent, on s'est contenté de le prélever dans la veine jugulaire : la masse de l'encéphale est si considérable, eu égard aux autres organes de la tête, que cette manière de faire ne paraît pas devoir modifier l'ordre de grandeur des résultats.

Au cours de la traversée de la tête, la lacticémie ne subit que des modifications insignifiantes ¹⁶⁵⁴⁻¹⁴⁶⁹⁻¹⁶⁸⁷⁻¹⁰²³ parfois une légère diminution ¹⁰³⁹⁻⁷²⁸.

L'hyperlacticémie consécutive au travail musculaire ⁸⁷⁰, ou aux convulsions strychniques ¹⁰⁸⁰, provoque une augmentation de la teneur du cerveau en acide lactique. Après travail musculaire, la lacticémie veineuse devient un peu plus élevée que la lacticémie artérielle ¹⁰²³.

L'hyperlacticémie consécutive à l'injection intra-veineuse continue de lactate provoque une augmentation plus forte de la lacticémie veineuse que de la lacticémie artérielle, ce qui semble indiquer que le cerveau déverse à ce moment de l'acide lactique dans la circulation ¹⁶⁸⁸.

L'asphyxie, on le sait depuis longtemps ⁹²⁵, provoque l'acidification des centres nerveux ; l'accumulation d'acide lactique a été démontrée dans le cerveau du chien soumis à une intoxication oxycarbonée ¹⁰⁴¹ et retrouvée chez des animaux placés dans une atmosphère très pauvre en oxygène ²⁵³. Dans l'asphyxie, la lacticémie est augmentée ; elle ne paraît pas subir de modifications importantes au cours de la traversée cérébrale ¹⁰³⁹⁻¹¹⁹².

Pendant l'injection intra-veineuse continue de sucres (glucose, maltose, fructose), la différence entre la lacticémie artérielle et celle de la veine jugulaire n'est pas sensiblement modifiée ¹⁶⁸⁷⁻¹⁶⁸⁸. Les variations de la glycémie pourraient également influencer le taux de l'acide lactique dans le cerveau, car l'on a pu observer des taux faibles d'acide lactique chez des animaux rendus hypoglycémiques par l'insuline, et des taux élevés chez des animaux rendus hyperglycémiques par dépancréatisation ⁷⁵⁴⁻⁷⁵⁶⁻⁷⁵⁷⁻¹⁰⁸⁰. KERR et GHANTUS ⁸⁵⁴ plus récemment n'ont pas observé de modifications sensibles de la teneur en acide lactique du cerveau sous l'influence de l'administration de glucides ou de phlozozide, de la pancréatectomie ou de l'administration d'insuline.

IV. — Acide lactique et fonctions de l'encéphale

Le centre respiratoire est influencé, on le sait, par les variations du pH, et, à cet égard, l'acide lactique ⁵⁸⁵, après l'acide carbonique, semble jouer un rôle important. Ce ne sont pas d'ailleurs les variations de pH du sang qui règlent l'activité du centre respiratoire, mais les variations de la réaction actuelle du centre lui-même ¹⁶⁹⁷ ; le centre appartenant au bulbe doit donc voir sa teneur en acide lactique varier sous les influences que nous avons déjà étudiées, et particulièrement lors de l'asphyxie.

Existe-t-il une relation entre la teneur du sang en acide lactique et la fatigue cérébrale ? Les variations diurnes de la lacticémie sont plus élevées chez le travailleur manuel que chez l'intellectuel ⁶⁸⁵. D'autre part la teneur du cerveau en acide lactique a été trouvée augmentée chez un lapin qui avait dû subir une sonnerie électrique pendant les six heures précédant sa mort ⁸³⁴.

Inversement, on peut envisager le rôle de l'acide lactique sur la fonction du système nerveux central. L'injection intra-veineuse d'une dose d'acide lactique suffisante pour modifier le pH retarde la réponse de certains réflexes du lapin ; chez l'homme, un travail violent retarde la réponse du réflexe rotulien ⁸³⁴.

En résumé, bien que le cerveau soit capable de former et de faire disparaître de l'acide lactique, il semble qu'*in vivo*, la traversée de cet organe ne modifie pas la lacticémie. Le cerveau offre la particularité de faire la dégradation anaérobie du glucose par voie aphosphorylique.

MOELLE ÉPINIÈRE

JUNGMANN ⁸²¹ indique pour la moelle en survie une teneur très élevée en acide lactique (70 à 200 mg. pour 100 g.). Cette teneur augmente si le liquide dans lequel la moelle est placée est parcouru par un courant d'oxygène ou d'azote. L'excitation de la moelle provoque une diminution de la formation d'acide lactique en atmosphère d'oxygène, mais non en atmosphère d'azote.

L'excitation réflexe de la peau provoque une augmentation de la formation d'acide lactique dans la moelle en survie ¹¹⁶⁰.

NERF

D'après SCHMITT et CORI ¹⁴⁶³, la teneur normale moyenne du nerf au repos est de 35 mg. pour 100 g. Les valeurs plus élevées ⁵⁸² ⁷⁵¹⁻⁷⁵² seraient dues à des altérations traumatiques. L'excitation du nerf, en anaérobiose ou en aérobiose, n'augmente pas la formation d'acide lactique ¹⁴⁶³⁻⁵⁸²⁻⁷⁵². D'ailleurs, le rôle de l'acide lactique dans l'activité du nerf étudié par FENG ⁴⁷³ n'est pas élucidé.

Le nerf isolé, placé en anaérobiose, forme de l'acide lactique à une vitesse de 7 à 20 mg. par heure, suivant les auteurs et les conditions expérimentales ¹⁴⁶³⁻⁵⁸². La formation totale d'acide lactique en milieu non sucré correspond à peu près à la teneur du nerf en glucides ⁵⁸²; elle ne s'accompagne pas de mise en liberté de phosphates ⁷⁵¹, ce qui semble en faveur d'une possibilité de dégradation aphosphorylique dans le nerf, comme dans le cerveau.

En aérobiose, au contraire, le nerf isolé ne forme pas d'acide lactique ⁵⁸². Suivant les auteurs, le nerf en aérobiose peut faire disparaître lentement l'acide lactique accumulé en anaérobiose ¹⁴⁶³, ou ne pas le faire disparaître ⁵⁸²⁻⁷⁵¹⁻⁷⁵². Pourtant, par voie indirecte, CHANG et GERARD ²⁴¹ arrivent à la conception d'une disparition oxydative du lactate *in vivo*, (en effet, l'addition de lactate s'oppose à la dépression respiratoire que présente le nerf empoisonné à l'acide monoiodacétique).

Il ne se fait pas de resynthèse de glucides à partir de l'acide lactique dans le nerf ⁵⁸²⁻⁷⁵¹. Le quotient d'oxydation varie entre 3 et 4,5 ⁵⁸².



CHAPITRE VIII

AUTRES ORGANES

REIN

Le rein intact contient de l'acide lactique ¹¹⁷⁵. Sa *teneur*, comme celle des autres tissus, a été surestimée par suite de la formation d'acide lactique au cours des manipulations ; la teneur du rein en acide lactique paraît être voisine ou un peu inférieure à celle du muscle du même animal, donc de l'ordre de 10 à 30 mg. pour 100 g. ¹²⁹²⁻⁶⁵⁴.

Elle peut être augmentée par le travail musculaire, par l'anoxie ¹²⁹². La ligature de certains troncs artériels provoque des infarctus ; la teneur en acide lactique des régions infarctées augmente de façon transitoire ¹⁵⁴. WARBURG ¹⁴⁵³ a trouvé pour la partie corticale du rein le pouvoir glycolytique normal d'un tissu d'origine épithéliale. La partie médullaire est caractérisée par un pouvoir glycolytique anaérobie très élevé qui le rapproche de la rétine et des tissus embryonnaires ⁴²⁹⁻³⁶⁸. La pulpe de rein est capable de former de l'acide lactique ⁷²⁴⁻⁶⁵⁴.

Quoique le glycogène ajouté à la pulpe rénale puisse être transformé en acide lactique (1) ²¹²⁻⁶³³ il semble que la source de l'acide lactique dans la partie corticale du rein ne puisse être le glycogène, car les variations du taux de cette substance sont faibles au cours de la formation d'acide lactique ⁷⁷⁶, et la quantité totale du glycogène serait insuffisante pour toute la formation d'acide lactique dont le rein est capable par incubation anaérobie ⁹⁴⁶.

Le glucose ⁷⁷⁶ ne serait pas non plus la source physiologique de l'acide lactique du rein, car la congélation qui inhibe la glyco-

(1) TANKO ¹⁵⁸⁰ pourtant n'a pas observé de formation d'acide lactique à partir du glycogène.

lyse ne modifie pas la formation d'acide lactique. Pourtant, le glucose ⁹⁷⁰⁻⁷⁷⁵⁻⁶³³⁻²¹²⁻⁹⁴⁶ et, à un degré moindre, le fructose ⁹⁷⁰⁻³⁶³⁻⁶³³⁻⁹⁴⁶⁻⁶⁴ peuvent former de l'acide lactique dans le tissu rénal. LEVENE et MEYER ⁹⁷⁰ avaient trouvé que le mannose pouvait être transformé en acide lactique par le rein ; LAWSON ⁹⁴⁶ n'a pu confirmer ce résultat. Ni le galactose ⁹⁴⁶, ni le xylose ou le sorbitol ⁶⁴⁵ ne sont transformés en acide lactique par le rein.

Le mécanisme de la dégradation des glucides dans le rein n'est pas absolument élucidé. L'activité phosphatasique du tissu rénal vis-à-vis des esters phosphoriques de glucides est particulièrement marquée ⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁰⁻¹⁵⁹⁵⁻⁵⁰²⁻¹⁵⁵⁶. Le rein peut former de l'acide lactique à partir des divers esters phosphoriques (1) isolés dans le muscle ⁸¹⁵, mais s'il se forme bien de l'acide lactique par addition d'esters hexosediphosphoriques à l'extrait rénal ⁴³⁰, ou à la pulpe de rein ²¹², la quantité formée est beaucoup plus faible que par addition de glucose ⁶³³.

L'acide pyruvique, ajouté à la pulpe de rein, est transformé en acide lactique ⁶³⁵⁻⁹⁴⁶ ; le rendement en acide lactique est doublé par la présence de phosphogycérol ⁸¹⁵.

Néanmoins, l'activation de la glycolyse rénale, sous l'influence du « coferment T » (que l'on avait cru identique à l'acide pyruvique) ²¹⁰⁻⁸⁹⁸ constitue, pour BUMM et FEHRENBACH ²¹² un argument en faveur de l'existence d'un deuxième mécanisme de dégradation différent de celui qu'on connaît pour le muscle strié. D'autre part, le méthylglyoxal est transformé en acide lactique par le tissu rénal ⁶³⁴⁻¹²⁰¹⁻⁸¹⁸ mais cet acide est en partie lévogyre ⁸¹⁵ ; cependant, si de l'acide pyruvique est ajouté au méthylglyoxal, l'acide lactique formé est bien dextrogyre ⁸¹⁵. Le méthylglyoxal a été isolé par VOGT ¹⁶³⁴, au cours de la glycolyse rénale ; il s'en forme également lorsque l'on traite par l'acide monobromacétique de la pulpe de tissu rénal additionnée d'aldéhyde phosphoglycérique ⁹⁰ ; la présence du méthylglyoxal n'est peut-être pas exclusive des processus de phosphorylation.

Il est donc possible qu'il existe dans le rein deux ou plusieurs

(1) L'aldéhyde d-l-phosphoglycérique peut former de l'acide lactique, mais l'acide phosphoglycérique ne serait pas transformé en acide lactique ⁹⁰. Ce résultat négatif, peut tenir à l'imperméabilité de la cellule vis-à-vis du substrat ¹⁷⁸.

mécanismes de dégradation des glucides et ces mécanismes peuvent évidemment avoir des termes intermédiaires communs.

Parmi les *facteurs influençant* la formation d'acide lactique dans le tissu rénal, on a surtout étudié l'action du fluorure et celle des acides monohalogénoacétiques. Le fluorure de sodium inhibe la formation d'acide lactique dans le tissu rénal ⁴⁶⁴⁻³⁶⁶⁻¹⁴⁸⁸. D'après LAWSON ⁹⁴⁴, l'action inhibitrice du fluorure est perceptible à des doses où la libération de phosphate minéral n'est pas modifiée, ce qui serait un nouvel argument en faveur de la possibilité d'une dégradation aphosphorylique des glucides. L'addition d'acides monohalogénoacétiques à la pulpe de rein provoque une diminution de la teneur en acide lactique ⁶³⁸⁻⁹⁴⁶. L'injection intra-veineuse ⁶⁵⁶, l'injection sous-cutanée ou l'ingestion ¹⁸⁵ d'acides monohalogénoacétiques inhibe la formation post-mortem d'acide lactique dans le rein.

Par la congélation, la formation d'acide lactique est à peine influencée ⁷⁷⁶; mais le rein congelé puis décongelé perd complètement son pouvoir glycolytique ⁷⁷⁶. Les rayons X appliqués *in vitro* ne modifient pas le métabolisme lactique du tissu rénal ⁷⁶; l'aldéhyde glycérique stimule la glycolyse dans le rein, comme dans le foie ⁷⁰.

Si le rein peut former de l'acide lactique en anaérobiose, il peut aussi, en aérobiose, le faire disparaître; l'acide lactique est oxydé en acide pyruvique. Quoiqu'on n'ait pu mettre en évidence la resynthèse du glycogène dans le rein ⁴¹⁸, cet organe semble être à même de transformer le lactate en glucides ¹¹⁰.

Le rein retire de l'acide lactique au *sang circulant*: l'artère rénale est plus riche en acide lactique que la veine rénale ¹⁶⁵⁴. Après administration de lactate, la teneur du rein en acide lactique augmente, mais cet organe cède l'acide lactique à la circulation dès que la lacticémie commence à s'abaisser ¹⁶⁷⁵.

Le *néphrectomie* augmente la lacticémie ⁸⁶⁶⁻⁸⁸², l'augmentation est moindre dans le sang veineux issu des muscles que dans le sang artériel ⁸⁶⁶; l'hyperlacticémie par surcharge est plus durable chez l'animal néphrectomisé que chez l'animal normal (KODERA ⁸⁸²). L'excitation électrique du muscle provoque une décharge d'acide lactique plus faible et plus durable que chez l'animal normal (KIMURA ⁸⁶⁶). La *néphrite provoquée* par la cantharidine ou la ligature des uretères provoque les mêmes

phénomènes ⁸⁶⁶. Dans la néphrite à l'urane (1), KIMURA ⁸⁶⁶ indique qu'il y a peu de modifications du métabolisme lactique ; il y a cependant une légère diminution de la quantité d'acide lactique normalement déversée dans le sang par le muscle.

ODASHIMA ¹²⁷⁰, étudiant les variations globales du taux de l'acide lactique dans le sang et dans l'urine chez des chiens intoxiqués par l'urane ou par le bichromate, observe une diminution lorsque la néphrite est légère, une augmentation lorsqu'elle est grave. DEVÈZE ³⁵⁶ constate l'augmentation de la lacturie dans les néphrites expérimentales.

En résumé, in vivo, les deux tissus qui constituent le rein ont des métabolismes lactiques distincts, le tissu médullaire présentant une glycolyse anaérobie particulièrement intense. *In vivo*, le rein soustrait de l'acide lactique au sang circulant.

GLANDES SALIVAIRES

La pulpe de glandes salivaires est capable de former de l'acide lactique par incubation anaérobie ¹⁴⁶⁴⁻⁷²⁴⁻⁷¹⁵. Les coupes de glandes sous-maxillaires présentent un pouvoir glycolytique anaérobie de l'ordre de grandeur de celui des autres organes d'origine épithéliale ; elles ne présentent pas de glycolyse aérobie ¹⁶⁵³.

La glycolyse anaérobie du fructose est faible ³⁶³. La teneur en acide lactique de la glande sous-maxillaire *in vivo* est un peu inférieure à celle du plasma sanguin ⁴⁰⁵.

La source de l'acide lactique dans la glande sous-maxillaire paraît résider, du moins partiellement, dans le glycogène. La pulpe de glande ne formant pas d'acide lactique à partir de l'ester hexose-phosphorique, cela semble indiquer que la formation d'acide lactique par la glande ne passe pas par cet intermédiaire ¹⁴⁶⁴.

Comme la glande forme de l'acide lactique à partir de l'acide nucléinique, KRAUSE ⁸⁹³ a pensé que la partie glucidique de cet acide pouvait agir comme substrat.

(1) Le nitrate d'uranyle provoque un ralentissement de la glycolyse *in vitro* ¹⁶⁶², son action propre pourrait interférer avec celle produite par la néphrite.

BERGONZI ¹¹⁵⁻¹¹⁶ a montré, à l'encontre de HIMWICH et ADAMS ⁷¹⁶, que l'excrétion de salive provoquée par l'excitation de la corde du tympan s'accompagne d'une libération d'acide lactique ainsi qu'en font foi les dosages comparatifs de la lactémie dans les vaisseaux afférent et efférent. Ces résultats sont confirmés par ceux de FERRARI et HÖBER ⁴⁷⁵ et de NORTHUP ¹²⁶⁵ ; ils permettent de penser que le métabolisme d'activité de la glande sous-maxillaire est analogue à celui du muscle.

GLANDES ENDOCRINES

A. *Surrénales*. — D'après UTEWSKI ¹⁶⁰⁸, la formation d'acide lactique est minime dans la pulpe de surrénales, mais le taux d'acide lactique est élevé dans la médullo-surrénale ; l'acide lactique jouerait un rôle dans la fixation de l'adrénaline sur les colloïdes cellulaires ¹⁶⁰⁹. LONDON ¹⁰²³ a comparé le taux de l'acide lactique dans le sang artériel et dans le sang issu des surrénales.

B. *Pancréas*. — La pulpe pancréatique ne formerait pas d'acide lactique à partir de l'ester hexosediphosphorique surajouté ¹⁴⁶⁴⁻⁸⁹³.

Le pancréas ne contient pas de glyoxalase ; il contient même une antiglyoxalase ³²⁹. LONDON ¹⁰²³ a déterminé le taux de l'acide lactique dans le sang afférent et efférent.

C. *Thyroïde*. — La teneur de la thyroïde en acide lactique est inférieure à celle du plasma artériel ⁴⁰⁵.

La pulpe de thyroïde forme de l'acide lactique ⁷²⁴. La glycolyse anaérobie de la thyroïde normale est faible ¹⁶². La thyroïde qui forme de l'acide lactique à partir du glucose n'en forme pas à partir du glycogène surajouté ¹⁶¹⁰.

Dans certaines altérations pathologiques non cancéreuses, on voit apparaître une glycolyse aérobie ; dans le cancer de la thyroïde, le quotient de WARBURG s'élève ¹⁶⁴². La teneur en acide lactique de la thyroïde est inférieure à celle du plasma artériel ⁴⁰⁵.

D. *Thymus et tissu lymphoïde*. — La présence d'acide lactique a été notée dans les ganglions lymphatiques ⁷³⁶⁻¹¹⁷⁸ et dans le thymus ¹¹⁷⁹⁻¹¹⁷⁸. Il se forme de l'acide lactique au cours de l'autolyse du tissu thymique ¹⁴³⁴. Le thymus, comme le tissu

lymphoïde, présente une glycolyse anaérobie élevée ; dans le thymus seulement, la glycolyse disparaît presque complètement sous l'influence de l'aérobiose ¹⁶⁵³.

Le thymus, qui forme de l'acide lactique à partir du glucose, n'en forme pas à partir du glycogène ¹⁶¹⁰.

E. *Testicule*. — L'acide *l*-(+)-lactique a été extrait des produits de l'autolyse du testicule ¹¹⁶⁷. Le testicule possède un pouvoir glycolytique élevé qui ne disparaît pas par l'aérobiose ; par la valeur de son quotient de WARBURG, qui est faible, le testicule se place entre les tumeurs bénignes et les tissus embryonnaires ¹⁶⁵³⁻⁷²⁴. La pulpe de testicule forme de l'acide lactique ⁷²⁴, mais il n'y a pas de rapport défini entre les variations de l'acide lactique et celles du glycogène ⁷¹⁵. A partir du fructose, la formation d'acide lactique est faible ³⁶³.

Le suc de testicule additionné d'hexosediphosphate forme de l'acide lactique alors qu'il n'en forme pas à partir du glucose ⁴³⁰. Le testicule possède une activité glyoxalase analogue à celle des autres tissus ⁸¹⁸. Le testicule forme de l'acide lactique à partir de l'acide pyruvique suivant une réaction qui donne naissance en même temps à de l'acide acétique et à de l'anhydride carbonique ⁹⁰²⁻⁴¹⁷.

Le testicule oxyde le lactate ⁴¹⁷, mais celui-ci n'est pas transformé en glucides ¹¹⁰.

L'acide monoiodoacétique, en inhibant la glycolyse, inhibe aussi la respiration du tissu testiculaire qui reprend par addition de lactate ⁹⁰¹. L'aldéhyde glycérique inhibe la glycolyse anaérobie du testicule ⁷⁰.

La glycolyse aérobie du testicule est augmentée par un certain nombre de colorants indicateurs de potentiel d'oxydoréduction ⁴¹⁵. Le glutathion est sans effet sur la glycolyse aérobie du testicule ⁶⁹. Les rayons X exercent sur la glycolyse anaérobie du testicule la même action inhibitrice que sur le tissu tumoral ou embryonnaire (voir p. 139). Ils n'abaissent pas la glycolyse aérobie du testicule ⁵²³.

F. *Ovaires*. — L'ovaire forme également de l'acide lactique en aérobiose, mais beaucoup moins que les tumeurs malignes ⁹⁹⁷⁻¹⁰⁰¹. Le corps jaune, qui est très riche en glycogène forme beaucoup d'acide lactique par autolyse. L'addition de glycogène, de

glucose ou d'acide pyruvique n'augmente pas la formation d'acide lactique. L'alanine l'augmente ¹⁶⁰⁸.

PEAU

La peau normale contient de l'acide lactique ⁶²⁵⁻¹³⁴⁴⁻⁶¹⁰ ; sa teneur est du même ordre de grandeur que celle du sang ; l'abaissement local de la température diminue la teneur en acide lactique de la peau ⁶²⁶.

Isolée de l'organisme, la peau forme de l'acide lactique à partir des sucres (glucose, fructose, galactose, lactose, saccharose et glycogène) ; le fructose est le glucide le plus facilement transformé en acide lactique ¹⁷⁰⁴⁻¹⁷⁰²⁻¹⁷⁰³.

La peau fraîche a un pouvoir glycolytique plus élevé que la peau du cadavre ¹⁷⁰³⁻¹⁷⁰⁴, la glycolyse aérobie est très faible. Les radiations solaires, les rayons ultra-violets et les rayons X diminuent le pouvoir glycolytique de la peau ¹⁷⁰³. La peau psoriasique possède une glycolyse augmentée ²⁰⁷.

L'épiderme isolé possède un pouvoir glycolytique élevé qui n'est pas dû à la présence de microorganismes ⁴⁶⁶.

ŒIL

Parmi les éléments qui composent l'œil, certains ont plus particulièrement été étudiés au point de vue de leur métabolisme lactique : rétine, cristallin, humeur aqueuse et corps vitré.

A. *Rétine*. — WARBURG ¹⁶⁵³ a montré que la rétine, comme le cristallin, les hématies et quelques autres tissus, se distingue de la plupart des tissus normaux par deux caractères : 1^o glycolyse anaérobie très forte, supérieure à celle des tissus embryonnaires ; 2^o glycolyse aérobie nette, comparable à celle des tumeurs malignes. C'est ainsi que la rétine de rat forme 33 % de son poids sec d'acide lactique en anaérobiose, et 15 % en aérobie (1) ; la rétine des oiseaux fournit des valeurs encore plus élevées ⁸⁹⁹. Chez les animaux à sang froid, la glycolyse aérobie de la rétine serait nulle ou très faible ¹²²¹⁻⁹¹²⁻¹²⁰⁵⁻¹²⁷². La glycolyse

(1) OGUCHI ¹²⁷² n'a pas trouvé de glycolyse aérobie dans la rétine de rat.

anaérobie de la rétine de poulet augmente au cours de la vie embryonnaire et continue à augmenter après l'éclosion ¹⁵⁶⁹. La glycolyse anaérobie du fructose est négligeable ³⁶³.

L'existence d'une forte glycolyse aérobie est attribuable à l'intensité respiratoire très faible de la rétine : la quantité d'oxygène consommée est trop faible pour oxyder l'acide lactique formé ¹⁶⁴⁹. Les expériences de KUBOWITZ illustrent bien cette conception. En effet, dans la rétine de grenouille portée à 35-40° apparaît une glycolyse aérobie très élevée, tandis que la respiration est inhibée ⁹¹²⁻¹⁶⁵². Par contre, en chauffant des rétines de poissons à 35°, on voit apparaître une glycolyse aérobie, alors que la respiration serait suffisante à l'empêcher ; on est obligé, dans ce cas, d'admettre une inhibition traumatique de la réaction de PASTEUR ¹²⁰⁵.

Le mécanisme de la formation de l'acide lactique dans la rétine n'est pas précisé encore. PASSENTI ¹³²⁸, en 1935, a montré que la rétine formait moins d'acide lactique à partir de l'ester hexosediphosphorique qu'à partir du glucose, et avec le phosphoglycérol, les acides phosphoglycérique et pyruvique (même en présence de phosphoglycérol) la formation d'acide lactique est insignifiante. De plus, PASSENTI n'a pas observé de libération de phosphates minéraux dans la dégradation du glucose. Ces observations rendent improbable le passage obligatoire par des termes phosphorylés de la dégradation des glucides par la rétine. Pourtant DE CONCILIIIS ²⁸⁵ observe une inhibition de la glycolyse anaérobie de la rétine sous l'influence du phlorizoside, dont l'action pourrait s'expliquer par une inhibition de la phosphorylation.

La glycolyse de la rétine est inhibée sous l'influence de fluorure de sodium, et moins fortement sous celle de l'oxalate ³⁶⁶.

WARBURG ¹⁶⁵¹ avait pensé pouvoir attribuer à la formation aérobie d'acide lactique par la rétine un rôle énergétique (1) dans le fonctionnement de cet organe. Pourtant, les expériences de KUBOWITZ ⁹¹², montrant l'apparition de la glycolyse aérobie dans la rétine chauffée d'animaux à sang froid, paraissent s'opposer à ces vues, et ramener à la conception primitive de WAR-

(1) WEINSTEIN ¹⁶⁶⁶ a étudié, du point de vue énergétique, les rapports entre la glycolyse et la respiration dans la rétine.

BURG ¹⁶⁵³⁻¹²²¹, selon laquelle la glycolyse aérobie de la rétine *in vitro* serait due aux traumatismes : *in vivo*, la rétine ne présenterait pas de glycolyse aérobie (cf. note p. 128).

Les rayons X inhibent la glycolyse aérobie et anaérobie de la rétine.

L'exposition de la rétine à la lumière modifie le métabolisme : il y aurait une relation entre la fonction de la rétine et la glycolyse aérobie qu'elle présente ¹²⁷⁴⁻¹⁵⁵⁸.

B. *Cristallin*. — La présence d'acide lactique dans le cristallin a été déterminée par VALENTIN ¹⁶¹³ et par PAUTZ ¹³³⁰. Le cristallin qui, dans la vie embryonnaire n'est qu'un épithélium, possède à ce moment le métabolisme des tissus embryonnaires.

Chez l'adulte, le cristallin a un métabolisme presque nul. Au cours du développement de l'animal, le cristallin présente une activité glycolytique aérobie et anaérobie ⁹⁰⁷. WARBURG ¹⁶⁵¹ rapproche la glycolyse aérobie du cristallin de celle des hématies qui sont des cellules en voie de mort, et il pense que, dans les deux cas, la fonction respiratoire est plus rapidement anihilée que la fonction glycolytique.

La cataracte produite par les rayons X pourrait être la conséquence de l'action inhibitrice de ceux-ci sur la glycolyse ⁹⁰⁶.

C. *Humeur aqueuse*. — Il existe de l'acide lactique dans l'humeur aqueuse ¹⁶⁹⁹⁻⁴¹¹⁻¹²⁵⁷⁻¹⁴⁴² et il a été montré, en outre, que cette teneur variait dans le même sens que la lactémie.

L'hyperlactémie produite par le travail musculaire entraîne une augmentation de l'acide lactique de l'humeur aqueuse ; l'augmentation est moins forte, mais plus durable que celle observée dans le plasma ¹⁶⁹⁹. Chez le lapin soumis à l'anesthésie par l'uréthane, le taux de l'acide lactique s'abaisse plus lentement dans l'humeur aqueuse que dans le plasma ¹²⁵⁷.

Dans les conditions normales, l'humeur aqueuse est un peu plus riche en acide lactique que le plasma ¹⁶⁹⁹. Cette différence ne paraît pas devoir être imputée au pouvoir lactacidogène de la rétine, car elle ne varie pas par exposition de l'œil à la lumière ¹⁶⁹⁹ ; au contraire, le cristallin pourrait en être responsable, car il possède aussi une glycolyse aérobie, et il est de plus placé dans de mauvaises conditions d'oxygénation ; le rôle du cristallin paraît se confirmer par le fait que la teneur en acide lactique

de l'humeur aqueuse est moins élevée chez les animaux ayant subi l'ablation du cristallin ⁴⁸³. Les expériences de diffusion *in vitro* ^{1662 bis}, viennent encore étayer cette conception.

Les contractions du muscle irien ¹⁵⁶⁸ pourraient aussi être la cause de la teneur relativement élevée de l'humeur aqueuse en acide lactique ¹⁴⁴³, mais l'influence des corps agissant sur le système nerveux autonome n'a pas donné, à cet égard, de renseignements bien concluants : l'atropine augmente bien la teneur en acide lactique de l'humeur aqueuse, mais l'ésérine la diminue, tandis que la pilocarpine est sans action ¹²⁵⁷.

D. *Corps vitré*. — Le corps vitré du cheval et du porc contient 15-20 mg. d'acide lactique pour 100 g. ²⁵⁴⁻⁴¹¹. Chez le lapin on trouve des valeurs plus élevées, 30-80 mg. % ¹²⁵⁷⁻¹⁴⁴⁴. Dans le corps vitré (et dans l'humeur aqueuse), conservé de façon stérile, le taux d'acide lactique augmenterait légèrement ²⁵⁵.

La tension oculaire serait en rapport avec la teneur en acide lactique de l'humeur aqueuse ou du corps vitré ¹⁴⁴⁴.



CHAPITRE IX

TISSUS TUMORAUX. TISSUS EMBRYONNAIRES

TISSUS TUMORAUX

I. — Formation d'acide lactique dans les tumeurs.

Les tumeurs, aussi bien bénignes que malignes (1), se définissent au point de vue de leur métabolisme par deux caractères essentiels mis en évidence par WARBURG : 1^o forte glycolyse anaérobie ; 2^o glycolyse aérobie (2).

En anaérobiose, la glycolyse est environ 10 fois supérieure à

(1) Certaines lésions hyperplasiques à virus présentent les mêmes caractéristiques métaboliques ³¹⁷.

(2) Pour WARBURG ¹⁶⁵³, la pathogénie du cancer résiderait dans un besoin d'oxygène local dont la cause peut être variable ; ce besoin d'oxygène stimulerait l'activité glycolytique d'un petit nombre de cellules à caractère embryonnaire, qui se trouveraient dans tous les organes, tandis que la majorité des cellules, qui serait privée de pouvoir glycolytique, serait vouée à la mort en l'absence d'oxygène. Les quelques expériences ²²⁹⁻²³⁰⁻⁴⁷⁹ tentées pour démontrer le bien-fondé de cette théorie, sont sujettes à interprétation ⁹⁴¹. Il semble sage de conclure avec VÆGTLIN ¹⁶³³ que, faute de preuves convaincantes du contraire, les modifications du métabolisme doivent plutôt être considérées comme une conséquence de la transformation des tissus normaux en tissus tumoraux.

WARBURG avait pensé pouvoir définir les tissus tumoraux par la comparaison de leur intensité fermentaire, et de leur intensité respiratoire ¹⁶⁴⁹. Pourtant l'existence de la glycolyse aérobie dans certains tissus normaux d'une part, l'existence des tumeurs possédant une activité respiratoire suffisamment intense pour faire disparaître l'acide lactique qui se forme, d'autre part ³¹⁸⁻¹⁶⁵¹, ont diminué la portée de la distinction faite entre tissus normaux et tumoraux ¹⁶⁵².

celle du tissu normal adulte dont le tissu tumoral dérive ; la production d'acide *l* - (+) - lactique ¹⁶⁴⁶ étant environ 12 % du poids sec de la tumeur par heure. Ces résultats ont été obtenus aussi bien sur les tumeurs expérimentales que sur les tumeurs humaines ¹⁶⁵⁹⁻¹⁵²⁸⁻¹³⁹⁷⁻³⁶⁵, le pouvoir glycolytique un peu plus faible des tumeurs d'origine humaine semble dû à leur forte teneur en tissu conjonctif (WARBURG).

Les expériences de WARBURG ont été réalisées sur des coupes de tumeurs, dans des conditions bien définies : température 37°5, pH 7,41, concentrations en bicarbonate et en glucose invariables. WARBURG a montré que la formation d'acide lactique diminuait avec la température, qu'elle augmentait avec le pH et avec la concentration en bicarbonate et en glucose (à condition que les variations imposées à ces divers facteurs soient bien limitées) ¹⁶⁵³.

La formation anaérobie d'acide lactique est, en outre, diminuée ou abolie par un certain nombre de substances qui lèsent la cellule tumorale : congélation, broyage ⁸⁷ ; le tissu tumoral nécrotique ne forme que très peu d'acide lactique (WARBURG). Pourtant l'intégrité cellulaire n'est pas indispensable à la formation d'acide lactique par les enzymes tumoraux (cf. p. 135).

En aérobiose, la formation d'acide lactique est à peine inférieure à celle constatée en anaérobiose, et cela aussi bien pour les tumeurs bénignes que pour les tumeurs malignes, chez l'homme ou chez les animaux ¹⁶⁵³⁻¹³⁹. La glycolyse aérobie des tissus tumoraux est la manifestation d'une respiration insuffisante pour annihiler une glycolyse qui, en anaérobiose, se révèle être beaucoup plus élevée que celle des tissus normaux. Le plus souvent, l'intensité respiratoire elle-même est trop faible pour provoquer la disparition de l'acide lactique formé ; d'autres fois, la respiration serait sans doute suffisante et l'on est alors obligé d'admettre un trouble de la réaction de PASTEUR, pour expliquer l'apparition d'une glycolyse aérobie ¹⁶⁵². Cette glycolyse pourrait être attribuée particulièrement à la présence d'un grand nombre de cellules lésées ³⁹².

Les tumeurs bénignes ne se différencient des tumeurs malignes au point de vue métabolique, ni par la valeur de la glycolyse aérobie, ni par la valeur de la glycolyse anaérobie ; d'après WARBURG, c'est le rapport fermentation/oxydation (Quotient de WARBURG), qui distingue ces tumeurs ; les tumeurs malignes

forment 3 à 4 fois plus d'acide lactique que les tumeurs bénignes pour une même quantité d'oxygène consommée (1).

En somme, le tissu cancéreux posséderait au plus haut degré la propriété de glycolyser et celle de vivre en anaérobiose.

II. — Teneur des tumeurs en acide lactique.

Elle semble avoir été déterminée pour la première fois de façon systématique par FULCI en 1910. FULCI ⁵⁴⁶ constata que la teneur en acide lactique des tumeurs à évolution lente, était moindre que celle des tumeurs à évolution rapide. Alors que FULCI avait isolé de l'acide lactique sous sa forme racémique, l'année suivante, SAIKI ¹⁴³⁰ montra que l'acide de la tumeur était bien l'acide *l* - (+) - lactique, ce que WARBURG ¹⁶⁴⁶ confirma par la suite. TESAURO ¹⁵⁸⁸, puis BERNHARDT ¹²¹ montrent que les tumeurs malignes de l'utérus contiennent beaucoup plus d'acide lactique, que les tumeurs bénignes du même organe. D'après BIERICH ¹²⁷, les tissus tumoraux contiennent deux fois plus d'acide lactique que les tissus normaux. CORI et CORI ²⁹⁹ obtiennent des valeurs assez faibles (37 mg.) dans les tumeurs expérimentales du rat, ce qui les conduit à mettre en évidence l'importance du facteur alimentaire et du facteur circulatoire dans l'étude de la teneur en acide lactique des tumeurs.

L'administration de glucose à l'animal porteur de tumeur augmente considérablement la teneur en acide lactique de celle-ci ²⁹⁹; l'administration d'insuline la diminue ⁶⁸⁹⁻⁴⁰⁸, certains inhibiteurs de la glycolyse ont la même action ⁴⁰⁷.

III. — Substrats.

La quantité de *glucose* disparue dans les expériences de glycolyse sur les tumeurs, correspond à la quantité d'acide lactique formée ¹⁶⁴⁴⁻⁶⁸. Pourtant, BLANCHETIÈRE ¹³⁹, dans des conditions particulières il est vrai, observa une formation d'acide lactique inférieure à celle du glucose disparue. HAARMANN ⁶⁴⁰, opérant sur de la pulpe de tumeur, observe au contraire qu'il se forme

(1) MURPHY et HAWKINS ¹¹⁹⁰ ont cependant observé des tumeurs malignes possédant un rapport faible.

plus d'acide lactique qu'il ne disparaît de glucose. Les glucoses α et β ont même valeur comme substrat ¹⁶⁵³.

Le *mannose* ¹⁶⁵³ donne sensiblement le même rendement en acide lactique que le glucose ³⁸⁹ ; les rendements sont moindres avec le *galactose* ¹⁶⁵³ et le *fructose* ¹⁶⁵³⁻³⁸⁹⁻¹⁴¹²⁻³⁶³⁻⁶⁴⁰ ; le *glycogène* n'est pas utilisé par la cellule cancéreuse ⁸⁷⁻³⁸⁹. Il est glycolysé par les extraits tumoraux ¹⁷². Le *xylose* est l'objet d'une glycolyse anaérobie très faible ³¹⁸. D'après WARBURG, POSENER et NEGELEIN ¹⁶⁵³, seuls les hexoses seraient attaqués par les coupes de tumeurs. DOWNES ³⁸⁹ a cependant observé une glycolyse importante du *maltose* par la pulpe de tissu cancéreux ; le *lactose* au contraire n'est pas utilisé.

La formation d'acide lactique à partir de l'*ester hexose-diphosphorique* est beaucoup plus faible qu'à partir du glucose ³⁸⁹⁻¹⁰⁸⁹⁻⁶⁴⁰. L'intégrité cellulaire n'est pas absolument indispensable à la manifestation de l'activité glycolytique, et l'on a pu obtenir des extraits de tumeurs capables de former de l'acide lactique à partir des esters hexosephosphoriques ¹⁴⁴⁷, et même à partir du glucose ou du fructose lorsque l'extrait est additionné de cozymase, d'acide adénylique et de traces d'hexosediphosphate ¹⁷². Il se forme aussi un peu d'acide lactique dans les coupes de tumeurs et dans les extraits à partir des *esters hexosemonophosphoriques* ¹⁷³⁻¹⁴⁴⁸.

La *dihydroxyacétone* n'est pas transformée en acide lactique par le tissu tumoral, l'*aldéhyde glycérique* (1) le serait faiblement ¹⁴¹². Les coupes de tumeurs forment un peu d'acide lactique à partir du *pyruvate* en présence d' α -glycérophosphate ¹⁷³. HAARMANN ⁶⁴⁰ a observé la formation d'acide lactique à partir de l'acide pyruvique dans la pulpe de tissu cancéreux. Le *méthylglyoxal* serait un substrat aussi actif que le glucose ¹⁶⁵³⁻¹⁰⁸⁹.

Les *acides butyrique et β -hydroxybutyrique* sont transformés en acide lactique par le tissu cancéreux ⁶⁴⁰.

(1) Pourtant d'après MATSUZAKI ¹⁰⁸⁹, la dihydroxyacétone formerait plus d'acide lactique que l'aldéhyde glycérique.

IV. — Mécanisme de la dégradation des glucides dans les tumeurs.

La formation d'acide lactique à partir d'esters hexosephosphoriques est possible dans les tumeurs, mais elle est moins rapide et se fait avec un rendement moindre que la glycolyse du glucose. L'addition d'acide adénylique ou de cozymase augmente le pouvoir glycolytique des extraits tumoraux vis-à-vis des hexosephosphates. Le sarcome de lapin transforme l'ester fructosediphosphorique en ester triosephosphorique, mais celui-ci n'est pas dismuté en phosphoglycérol et acide phosphoglycérique. L'acide phosphoglycérique est transformé en acide phosphopyruvique, mais celui-ci ne peut être déphosphorylé pour donner de l'acide pyruvique ¹⁶⁰¹. BOYLAND et MAWSON ¹⁷³ ont préparé des coupes de tumeurs extraites à l'acétone qui forment autant d'acide lactique à partir du mélange pyruvique + α -glycérophosphate qu'à partir du glucose.

CALO ²²⁴ trouve que le tissu tumoral est déficient en ce qui concerne la transformation de l'acide pyruvique en acide lactique par dismutation avec les esters en C³. La présence de phosphates n'influence pas la glycolyse ¹⁷³. Bien que la teneur en phosphates des tumeurs soit faible ⁸⁷, comme le taux des diverses formes de phosphates varie au cours de la glycolyse, l'existence d'une phosphorylation n'est pas exclue ¹⁶⁹². La présence de phosphatases dans les tissus tumoraux la rend possible ¹⁰⁸⁹ quoique la phosphatase (enzyme responsable de la phosphorylation) y soit parfois peu abondante ¹⁵²¹. Par contre, l'aldéhyde glycérique qui inhibe la formation d'acide lactique dans les tumeurs ¹¹¹³ n'inhibe que la glycolyse aphasphorylique ⁷⁴⁶.

Il n'est donc pas possible, à l'heure actuelle, de préciser si la formation d'acide lactique dans les tumeurs passe par l'intermédiaire des termes phosphorylés ; il semble que ce passage soit possible, mais non obligatoire ; le méthylglyoxal, qui est glycolysé par les tumeurs et qui a pu être isolé dans certains cas parmi les produits de la glycolyse ¹²³⁰ pourrait être un intermédiaire de la formation de l'acide lactique.

Quant au trouble du métabolisme oxydatif des tumeurs qui se manifeste par l'accumulation aérobie d'acide lactique, il peut s'expliquer en partie par l'impossibilité où est le tissu cancéreux

d'utiliser le lactate (1) ³⁶⁷ et de le transformer, malgré la présence de la déshydrogénase lactique ¹⁶⁸⁻⁴⁵³, en pyruvate ⁴¹⁶. L'extrait tumoral détruit rapidement la cozymase surajoutée, qui est le coferment nécessaire à la déshydrogénase ¹⁷¹. Pour DICKENS et SIMER ³⁶⁷, le trouble de l'oxydation des glucides doit porter sur un stade postérieur à la transformation de l'hexose en composés en C³, mais précéder l'oxydation de ceux-ci, car les tissus tumoraux utilisent en aérobose, l'acide pyruvique aussi facilement que les tissus normaux. MENDEL ¹¹¹⁴ y voit un trouble de l'oxydation du méthylglyoxal en acide pyruvique, cette transformation serait concomitante de la réduction en acide lactique de l'acide pyruvique formé.

V. — Facteurs influençant la glycolyse dans les tumeurs.

a) *Inhibiteurs*. — L'action inhibitrice du fluorure ⁴³⁴⁻¹⁴⁸⁸ et celle de l'acide monoiodoacétique ⁶⁶⁶⁻⁹⁰¹ s'exercent sur les tissus cancéreux de la même manière que sur les tissus normaux. HAARMANN ⁶⁴⁰ montre que l'acide bromacétique, dans les tissus cancéreux comme dans les tissus normaux, provoque non seulement l'inhibition de la fermentation, mais encore la disparition anaérobie de l'acide lactique préformé ou surajouté. L'aldéhyde glycérique (à la concentration M.10⁻³) inhibe presque complètement la formation anaérobie de l'acide lactique à partir du glucose ¹¹¹³⁻⁷⁴⁸⁻⁷⁰; l'acide pyruvique s'oppose à cette action. L'inhibition paraît due à un effet sur les processus d'estérification ¹⁷². L'aldéhyde glycérique n'inhibe pas la formation d'acide lactique à partir des esters hexose diphosphoriques ⁷⁴⁸. L'oxyde azotique abaisse la fermentation anaérobie de 50-60 % (WARBURG).

La glycolyse des tumeurs est inhibée par un certain nombre de colorants dérivés du triphénylméthane, de la quinoléine et de l'acridine ¹⁷¹⁰. Divers corps, ne paraissant avoir comme propriété commune que celle de donner des complexes avec les sels de métaux lourds, sont capables d'inhiber la glycolyse aérobie et anaérobie des cellules tumorales, à des concentrations n'afec-

(1) L'addition de lactate à des coupes de tissus empoisonnés par l'acide monoiodoacétique rétablit cependant la respiration inhibée ⁹⁰¹.

tant pas la respiration ; ce sont : le pyrocatécholsulfonate de sodium, la phytine, l'hexosediphosphate de sodium, le chlorhydrate d'éthylène diamine, le glycoçolle et l'alanine ⁶⁸³. La colchicine et les filtrats de cultures de *B. typhosus* inhibent la glycolyse du tissu tumoral ¹⁶⁹⁻¹⁷⁰. Le dichloro-2-6-phénol-indo-phénol qui inhibe la fermentation lactique en extrait musculaire est sans effet sur la glycolyse lactique du tissu tumoral ⁴¹⁴.

Les narcotiques inhibent la glycolyse, mais un degré moindre que la respiration ¹⁶⁴⁴⁻⁹⁹⁵. Un certain nombre de colorants inhibent aussi à la fois la respiration et la glycolyse ⁸²⁶.

Certains corps, activateurs de la respiration et indicateurs de rH, dont la pyocyanine est le type, sont des inhibiteurs de la glycolyse aérobie ; mais tous les indicateurs de rH, capables d'augmenter la respiration, ne sont pas des inhibiteurs de la glycolyse aérobie des tumeurs (1) ³⁶⁰. Le ferricyanure de potassium se range parmi ces derniers ; pourtant le ferricyanure à certaines concentrations auxquelles il serait sans effet sur la glycolyse anaérobie pourrait inhiber de façon caractéristique la glycolyse aérobie ¹¹¹⁴.

b) *Activateurs*. — Un certain nombre de substances susceptibles de servir d'accepteurs d'hydrogène activent la glycolyse anaérobie des tissus tumoraux (2) ; le plus intéressant est l'acide pyruvique ; le ferricyanure de potassium, le bleu de méthylène, le chlorhydrate de thionine, etc. appartiennent à ce groupe ¹⁴¹³ ; certains augmentent la glycolyse aérobie des coupes de tumeurs, tout en augmentant la respiration : le dinitro-o-crésol en est le type ³⁸⁴ ; il faut y ajouter la thionine, le bleu de méthylène, la prune, le violet de crésyle ⁴¹⁵.

Certains cations K, Ca, Mg activent la glycolyse anaérobie ⁹⁴²⁻⁹⁴⁴⁻⁹⁴³. Les effets de Ca et de Mg ne se manifestent plus lorsqu'ils sont ajoutés après une période de fermentation préalable en solution de RINGER sans calcium ni potassium ; tout se passe comme si le calcium et le magnésium agissaient en empêchant la diffusion hors de la cellule tumorale du potassium, qui serait le véritable activateur.

(1) Certains sont même des activateurs.

(2) ROSENTHAL ¹⁴¹³ a effectué ses expériences en prenant le fructose pour substrat, car il présente une glycolyse normale plus faible que celle du glucose.

L'inhibition de la réaction de PASTEUR, que réalise le propionitrile (cyanure d'éthyle), s'accompagne d'une augmentation de la glycolyse aérobie, qui devient égale à la glycolyse anaérobie ¹⁶⁴⁸. La phénylhydrazine inhibe la réaction de PASTEUR de certaines tumeurs ⁶⁹. La réaction de PASTEUR est également inhibée par la phénosafranine et par un certain nombre de dérivés de la pyridine, de la quinoléine et de l'acridine ³⁶¹, par les acides 2-amidophénol-4-sulfonique, 1-amido-2-naphtol-6-sulfonique, 1-amido-8-naphtol-4-sulfonique, le 5-nitro-4chloro-2-amidophénol ⁸⁹¹. Le glutathion est sans effet sur la glycolyse aérobie du tissu tumoral ⁶⁹.

c) *Influence des hormones.* — La thyroxine signalée comme ne modifiant pas la glycolyse dans les tumeurs ⁶⁸, semble en réalité activer la glycolyse aérobie et anaérobie par addition *in vitro* (1) ⁸²³. L'extrait thyroïdien et l'extrait thymique agissent comme la thyroxine, au contraire, l'adrénaline et l'insuline sont sans action sur la glycolyse de même que les extraits de testicule, d'ovaire, de corps jaune, d'hypophyse antérieure et postérieure, d'épiphyse, de corticosurrénale ⁸²³.

d) *Agents anticancéreux.* — D'après MAHNERT ¹⁰⁵², la réaction de HOPKINS appliquée au tissu tumoral est accrue après irradiation *in vitro*, diminuée après irradiation *in vivo*.

Les rayons X agissant *in vitro* ⁵²³⁻³⁸⁹⁻⁸⁴⁶⁻⁷⁶ ne paraissent pas avoir d'effet bien net sur la glycolyse des tissus tumoraux. L'action sur la glycolyse de l'irradiation des tumeurs, *in vivo*, même à dose empêchant la croissance, a été étudiée, mais les résultats obtenus sont contradictoires ⁵²³⁻³⁸⁹⁻⁸⁴⁶⁻⁷⁵⁻¹⁰⁰⁴. Les résultats de HAARMANN ⁶⁴⁰ semblent bien indiquer qu'il y a un rapport entre les modifications apportées à la glycolyse par l'irradiation et l'évolution de la tumeur.

Parmi les agents anti-carcinogénétiques, les uns (cantharidine, huile de croton, ypérite et certains dérivés) inhibent la glycolyse des tumeurs *in vitro*; les autres ne modifient pas la glycolyse (éthylène, sulfure de dichlorodiéthyle) ¹¹¹.

(1) L'on a pu observer une action inhibitrice de la thyroxine (comme de l'extrait thyroïdien), après administration prolongée à l'animal porteur de la tumeur ⁸²³.

VI. — Interrelations entre l'acide lactique du sang et celui de la tumeur.

Ces relations ne sont pas douteuses : le sang s'enrichit en acide lactique et s'appauvrit en glucose au cours de la traversée de la tumeur ³⁰⁰⁻¹⁶⁵⁴⁻¹²⁵⁴⁻⁷⁸¹⁻¹²⁸. Des résultats moins concluants ¹⁰⁹⁵ pourraient être attribués à l'anesthésie concomitante qui augmente la lacticémie artérielle. La différence de la lacticémie dans un vaisseau efférent d'une tumeur et dans le vaisseau homologue du côté sain augmente après administration du glucose ³⁰⁰⁻⁷⁸¹. Elle augmente aussi dans l'hyperglycémie adrénalinique, elle diminue dans l'hypoglycémie insulinique ainsi que sous l'influence des rayons X ⁷⁸¹.

En résumé, les tumeurs présentent une forte glycolyse anaérobie et une glycolyse aérobie. Les tumeurs bénignes forment moins d'acide lactique que les tumeurs malignes pour une même quantité d'oxygène consommée. Le mécanisme de la formation de l'acide lactique n'est pas élucidé ; le glucose, comme pour le cerveau, serait un meilleur substrat que le glycogène. Le passage par la voie phosphorylique n'est pas indispensable à la dégradation.

TISSUS EMBRYONNAIRES

WARBURG, en étudiant le métabolisme de la cellule cancéreuse, fut amené (cf. p. 132, note 1) à mesurer comparativement le métabolisme des tissus normaux à l'état embryonnaire et à l'état adulte. En 1924, il montra ¹⁶⁵³ que l'embryon possédait, comme les tissus tumoraux, un pouvoir glycolytique anaérobie intense, et qu'il se distinguait de ceux-ci par l'absence presque complète de pouvoir glycolytique aérobie ¹⁶⁵⁴. La glycolyse aérobie des tissus embryonnaires peut égaler et même dépasser celle des tissus tumoraux du même animal ¹²²¹. La glycolyse aérobie des tissus embryonnaires est exceptionnelle et peut souvent être rapportée à des lésions cellulaires résultant des conditions expérimentales. Ces résultats ont été obtenus avec le glucose pour substrat. Le fructose peut être glycolysé par les tissus embryonnaires, mais beaucoup moins régulièrement que le glucose ³⁶².

Une étude approfondie du métabolisme glucidique de l'embryon de poulet due à NEEDHAM ¹²¹⁸ a montré que celui-ci utilise le mannose au même titre que le glucose, tandis que le fructose, le galactose, le sorbose, l'arabinose, le xylose ne sont pas glycolysés. Il en est de même du maltose, du lactose, du raffinose, du glycogène. Les hexoses phosphorylés ne sont pas non plus utilisés par l'embryon de poulet pour former de l'acide lactique, et ce défaut d'utilisation ne paraît pas dû à une imperméabilité de la cellule au substrat. L'embryon de poulet contient une méthylglyoxalase particulièrement active. Il y a accumulation, pendant la glycolyse du glucose, de méthylglyoxal comme d'acide pyruvique. Par la prédominance de la glycolyse du glucose, la glycolyse de l'embryon se rapproche de celle des tumeurs et de celle du tissu cérébral.

Les expériences de NEEDHAM et coll. obligent à admettre, pour l'embryon de poulet, l'existence d'une dégradation aphosphorylique des glucides, et la conclusion générale de leurs expériences est que l'embryon de poulet, dans les premiers stades de son développement, possède au moins deux voies de dégradation des glucides : une voie aphosphorylique de dégradation du glucose et une voie phosphorylique de dégradation du glycogène ¹²¹⁷. Quelquefois, en effet, le glycogène et les hexoses phosphorylés sont facilement glycolysés, et l'on observe avec le glucose une sommation des effets ¹²¹⁸. Le méthylglyoxal ne paraît pas être un intermédiaire de la dégradation aphosphorylique chez l'embryon ¹²¹⁷.

En aérobiose, l'embryon de poulet est le siège d'une réaction de PASTEUR, mais la vitesse de disparition oxydative de l'acide lactique est insuffisante pour rendre compte de l'effet inhibiteur de l'oxygène sur la glycolyse : la théorie de MEYERHOF ne peut s'appliquer. La réaction de PASTEUR se manifeste avec le mannose comme avec le glucose ¹²¹⁹. En aérobiose, l'acide lactique peut être transformé en acide pyruvique ¹²¹⁹.

Le métabolisme de l'embryon est influencé par les mêmes facteurs que les tissus adultes normaux ou les tissus tumoraux. L'aldéhyde glycérique inhibe puissamment la glycolyse des tissus embryonnaires ; l'inhibition est partiellement abolie par l'acide pyruvique ¹²¹⁸⁻⁷⁰. Le potassium n'active pas la glycolyse aérobie de l'embryon de poulet ¹²¹⁹. Le glutathion qui, d'après GEIGER ⁵⁷², constitue le coenzyme de la dégradation aphospho-

rylique n'augmente pas la glycolyse de l'embryon intact ¹²¹⁸. D'après TAKAHASHI ¹⁵⁵⁵, l'injection de glutathion dans l'œuf de poule s'oppose à l'augmentation transitoire de l'acide lactique que l'on a observé au début de l'incubation ¹⁵⁹⁶⁻¹⁵⁵³.

La présence de cyanure augmente la formation aérobie d'acide lactique ¹⁶⁵³. Les rayons X ⁵²³, la phénosafranine ³⁶¹ agissent sur les tissus embryonnaires dans le même sens que sur les tissus tumoraux. L'injection d'hormones dans l'œuf de poule provoque des modifications de sa teneur en acide lactique ¹⁵⁵⁴ ; le glycérol serait sans action ¹⁰⁹⁶.

En résumé, les tissus embryonnaires se caractérisent par une glycolyse anaérobie élevée. La dégradation anaérobie peut se faire par voie aphosphorylique pour le glucose et, accessoirement, par voie phosphorylique pour le glycogène.

CULTURE DES TISSUS

Les cultures ne se prêtent pas à des mesures correctes du métabolisme cellulaire, car : 1° le substrat s'épuise rapidement au voisinage des tissus ¹⁶⁹³ ; 2° les produits formés s'accumulent au voisinage des tissus ³⁴⁷. Encore que l'oxygénation ne paraisse pas, d'après LIPMAN *in* ⁴⁸⁰, être maxima dans les cultures, WIND ¹⁶⁹³ observe avec des tissus cancéreux, une formation aérobie d'acide lactique qui n'est que de 3-8 % de leur poids sec par heure. En culture, les tissus embryonnaires présentent un type métabolique tumoral ⁹³⁷. Les acides 'monohalogénoacétiques inhibent la glycolyse des tissus en culture ⁹⁰⁸. Les rayons γ inhibent la déshydrogénase lactique dans les cultures de tissus ⁷⁴⁷.

TISSUS DE RÉGÉNÉRATION

La régénération qui suit la brûlure d'un muscle ou de la peau s'accompagne de la formation d'un tissu à glycolyse anaérobie plus élevée que celle du muscle ou de la peau non traumatisée ¹³³⁴.

ACIDE LACTIQUE ET CROISSANCE.

« Pas de croissance sans glycolyse » énonça WARBURG, lorsqu'il découvrit les caractères du métabolisme des tissus tumoraux et

des tissus embryonnaires, dont la croissance est particulièrement rapide. Mais le degré de la glycolyse aérobie n'a pas paru à WARBURG en rapport avec la vitesse de croissance des tumeurs ¹⁶⁴⁴. Ce serait plutôt l'activité glycolytique anaérobie des tissus qui serait fonction de la croissance ⁶⁷⁸. Par ailleurs, en culture, la croissance des fibroblastes a été trouvée plus rapide lorsqu'il se formait moins d'acide lactique ¹¹⁰⁷. Si la cellule cancéreuse est susceptible de survie en anaérobiose, il n'est pas sûr qu'elle soit susceptible de croissance ¹²⁸⁷. Et LIPMANN ⁴⁸⁰ n'a pas observé de croissance en soumettant des cultures de fibroblastes à une anaérobiose stricte, provoquant une glycolyse intense, alors que la croissance a repris par augmentation de la tension d'oxygène. Il semble que ce soit bien plus à la tension d'oxygène qu'à la formation d'acide lactique que la croissance est liée ^{i 420}; une glycolyse, même intense, ne saurait donc constituer ni la meilleure, ni la seule source d'énergie de la croissance ^{n 480_877}.

L'acide lactique exerce-t-il sur la croissance une action spécifique ? Certains l'ont cru, et l'acide lactique a été qualifié d'« hormone de croissance » ¹³⁴³; VOLLMER ¹⁶³⁵ a bien observé une augmentation de la croissance du rat sous l'influence d'une alimentation lactique, mais ses courbes ne sont pas démonstratives ¹⁴⁷². D'ailleurs, la croissance des tumeurs est inhibée partiellement ⁵¹⁰ ou totalement ¹³⁰⁸ sous l'influence de l'injection de lactates; la régression des tumeurs a même parfois pu être obtenue ¹³⁰⁸.



CHAPITRE X

INFLUENCE DES GLANDES ENDOCRINES ET DES HORMONES SUR LE MÉTABOLISME LACTIQUE

Nous étudions successivement l'effet sur le métabolisme lactique de diverses glandes endocrines et de leurs hormones ; pour cela, nous examinerons les répercussions sur la lactémie et la teneur en acide lactique de différents tissus, dans les conditions basales ou expérimentales, de l'ablation de la glande endocrine, de l'administration d'un extrait glandulaire ou de l'hormone pure. Le métabolisme tissulaire des glandes endocrines a été étudié p. 126.

GLANDES SURRÉNALES

Ablation des surrénales. — HAYASAKA ⁶⁸¹ nota chez le lapin une hyperlactémie précoce et durable après surrénalectomie ; ses résultats furent confirmés par certains ⁶⁶⁸⁻¹⁸⁶⁻¹³⁶⁵ et infirmés par d'autres auteurs qui observèrent un abaissement ⁶⁷⁷⁻¹⁶¹²⁻¹⁵³⁶. Après administration de lactates à l'animal surrénalectomisé HAYASAKA ⁶⁸¹ trouve une hyperlactémie plus forte et plus prolongée que chez l'animal normal. L'hyperlactémie due au travail musculaire est plus faible chez l'animal surrénalectomisé ¹¹⁸⁴.

La surrénalectomie diminue la teneur en acide lactique du muscle au repos ou en activité ³⁵⁻¹⁶¹²⁻¹¹⁹⁴⁻²⁸⁹. Sans doute, la formation d'acide lactique au cours des manipulations peut-elle expliquer l'augmentation qui a pu être notée parfois ⁷⁶². La diminution de la capacité de travail des animaux surrénalectomisés peut avoir pour conséquence les diminutions observées ²⁸⁹.

Les coupes de muscle ³⁴⁰, mais non les extraits de muscle ²⁸⁹ d'animaux surrénalectomisés présentent une vitesse de formation anaérobie de l'acide lactique augmentée.

La surrénalectomie diminuerait le pouvoir de resynthèse du foie vis-à-vis de l'acide lactique ¹⁹⁵.

Administration d'extrait corticosurrénal. — L'administration d'extrait corticosurrénal à l'animal surrénalectomisé ramène la lacticémie à la normale ⁶⁶⁸⁻¹⁸⁶ et empêche la formation d'acide lactique dans le muscle ¹¹⁹⁴. Chez l'animal normal, l'extrait cortical ne modifie pas la lacticémie basale, mais elle diminue l'hyperlacticémie consécutive à l'administration de lactates ⁵⁴³⁻⁴⁹⁸ ou de cyanures ¹²⁶⁸.

Administration d'adrénaline. — L'hyperlacticémie consécutive à l'injection d'adrénaline est un fait incontestable. Elle a été observée chez l'homme dès 1924 (1) et chez de nombreuses espèces animales (2). Le degré de l'hyperlacticémie dépend non seulement de la quantité injectée ¹²⁰⁸, mais encore du mode d'administration. L'injection intra-veineuse produit chez le lapin une hyperlacticémie moins marquée que l'injection sous-cutanée ³⁰⁸. Chez l'homme, l'augmentation est de l'ordre de 10 à 20 cg. par litre après injection de 0,5 à 1 mg. d'adrénaline par la voie sous-cutanée ; le maximum s'observe en général au bout d'une heure, après injection de 1 mg. ⁹⁹⁴⁻⁷⁹⁸⁻¹²⁴⁶. Le retour à la valeur initiale n'est parfois pas encore réalisé à la 2^e heure ²⁷³. Après 0,5 mg. l'hyperlacticémie est moins durable et l'on observe une hypolacticémie consécutive ⁵²⁰. Chez les animaux l'on a pu observer des augmentations beaucoup plus grandes, la lacticémie atteignant par exemple 74 cg. par litre une heure après l'injection au lapin de 0,2 mg. d'adrénaline par kg. ³⁰⁶.

La dose liminaire d'adrénaline capable de provoquer de l'hyperlacticémie varie avec l'espèce envisagée. Chez l'homme, l'injection intra-veineuse lente de 0,05 γ d'adrénaline par kg. et par minute suffit à produire une hyperlacticémie appréciable ²⁹⁷ ; chez le lapin ³⁰⁸ il suffit même de 0,025 γ ²⁹⁷ ; chez le chat, il faut

(1) 1594-297-976-994-520.

(2) Chez le lapin ²⁹⁴⁻³⁰⁶⁻³⁰⁸⁻²⁷⁴⁻²⁶⁸⁻²²¹⁻¹²⁹⁴⁻¹²⁹⁵⁻¹²⁰⁶⁻¹²⁰⁸, chez le chat ²⁹⁴⁻⁴⁶³⁻⁶⁰⁰, chez le rat ³⁰⁷⁻⁴⁶³, chez le chien ¹²⁰⁹⁻¹²⁴⁶⁻¹⁶⁸⁹⁻⁸⁶², chez le cheval ¹³⁸.

0,26 γ pour provoquer une augmentation de la lacticémie ⁶⁰⁰ ; chez le chien, il y a une hyperlacticémie nette avec 0,03 mg. en une injection rapide ¹²⁰⁸.

D'après SOTGIU ¹⁵²⁴, l'hyperlacticémie adrénalinique porte davantage sur le plasma que sur les globules dont la teneur en acide lactique pourrait même s'abaisser ¹³²⁶. Pourtant, BAÏSSET, BUGNARD et ROGEON ⁶⁷ n'ont pas, chez le chien, observé de modifications importantes du rapport de l'acide lactique du sang total à celui du plasma.

L'hyperlacticémie adrénalinique est moindre chez l'animal à jeun que chez celui ayant reçu une alimentation protidique ou glucidique ¹⁶⁸⁹.

La lymphe s'enrichit plus que le sang en acide lactique après injection d'adrénaline ⁸⁶².

L'administration de lactates provoque une hyperlacticémie qui est renforcée par l'injection simultanée d'adrénaline ²⁰⁵⁻⁵⁴³. De même, l'injection simultanée d'adrénaline et de fructose produit une hyperlacticémie pouvant atteindre 1 g. par litre, donc bien supérieure à celle résultant de la somme des effets du fructose et de l'adrénaline injectés séparément ¹⁶⁸⁹. D'après ODA, l'adrénaline s'opposerait à l'hyperlacticémie due au cyanure ¹²⁶⁸.

L'hyperlacticémie adrénalinique n'est pas modifiée par la surrénalectomie ⁶⁹¹⁻⁹⁸, mais elle serait affaiblie par la splanchnotomie bilatérale ¹²⁰⁸. L'hyperventilation pulmonaire ne modifie pas notablement l'action de l'adrénaline ¹⁷⁵. Le monoiodacétate de sodium en injection, prolongerait l'action hyperlacticémisante de l'adrénaline en inhibant la synthèse du glycogène hépatique ⁶⁰¹.

Il y a inhibition plus ou moins complète de l'hyperlacticémie adrénalinique : 1° sous des influences capables de provoquer la créatinurie (injections d'uréthane, de thyroxine ou d'acétonitrile, jeûne, castration ¹⁸²⁻¹³⁶³) ; 2° à la suite d'injection d'extrait corticosurrénal ⁵⁴³ ; 3° par injection de chlorure de calcium ou de carbonate de sodium ¹²⁰⁸ à des doses qui ne modifient pas la lacticémie.

Les effets de l'ergotoxine et de l'ergotamine, qui sont des antagonistes de l'adrénaline, dépendent des conditions expérimentales ; à des doses inhibant l'hyperglycémie adrénalinique, l'hyperlacticémie n'est pas modifiée ¹²⁵²⁻¹²⁰⁸⁻⁶⁰¹ ; chez l'animal

anesthésié, avec des doses capables de paralyser les vasoconstricteurs, l'hyperlacticémie adrénalinique est supprimée ⁶⁰⁰.

Comment s'explique l'hyperlacticémie consécutive à l'administration d'adrénaline ? La réponse est nette, l'adrénaline provoque la mobilisation et la glycolyse du glycogène musculaire ; la différence des lacticémies veineuse et artérielle augmente, le glycogène musculaire diminue ³⁰²⁻³⁰³⁻³⁰⁶⁻⁴⁶³⁻¹²⁵¹⁻²²¹⁻¹²⁰⁹⁻¹²¹⁰. Le foie n'est pas intéressé par ce phénomène, car il persiste après hépatectomie ⁵⁷³⁻¹⁰⁵⁴. L'administration d'adrénaline augmente la teneur en acide lactique du muscle ¹²⁸⁰ ; le muscle isolé forme de l'acide lactique s'il est perfusé avec de l'adrénaline ou s'il est anastomosé aux surrénales ¹³⁹⁰. L'administration d'adrénaline s'oppose à la diminution de la teneur en acide lactique du muscle de l'animal surrénalectomisé ¹¹⁹⁴.

La formation d'acide lactique ne peut être imputée à l'anoxie que crée la vasoconstriction adrénalinique, car elle s'observe aussi bien en aérobiose qu'en anaérobiose, non seulement sur l'animal entier, mais sur le muscle isolé ¹⁹²⁻⁶⁸⁸⁻¹¹⁹⁷, même pulpé ¹¹⁹⁵. Le degré de l'hyperlacticémie observée peut dépendre à la fois de la teneur du muscle en glycogène et de la labilité de celui-ci ¹⁸², et ne permet donc pas d'apprécier la richesse glyco-génique du muscle ⁷⁹⁷. La quantité maxima d'acide lactique produite par le muscle isolé dépend de la concentration à laquelle l'adrénaline est ajoutée au liquide de perfusion ; elle varie sous l'influence de certains sels et de certains alcaloïdes ¹⁵⁶⁵⁻¹⁵⁶⁶⁻¹⁵⁶⁷.

Si le glycogène musculaire diminue sous l'influence de l'adrénaline, le glycogène hépatique, lui, augmente ³⁰² ; cette augmentation est précédée d'une diminution ³⁰⁷⁻⁴⁶³ résultant d'une mobilisation du glycogène hépatique qui provoque en même temps de l'hyperglycémie. La phase de diminution est terminée en une heure, tandis que l'augmentation se poursuit au moins pendant les deux heures suivantes ³⁰⁷⁻¹²¹⁰. L'hyperlacticémie adrénalinique se produit même lorsque le foie est très pauvre en glycogène ¹³⁵.

La teneur du foie en acide lactique augmente sous l'influence de l'adrénaline ⁴¹³. L'augmentation de teneur de l'organe isolé dépend de la concentration de l'adrénaline dans le liquide de perfusion et peut être modifié par l'addition de certains sels et d'alcaloïdes ^{1561 à 1564}. Après injection d'adrénaline dans la veine porte, la lacticémie peut s'élever davantage dans ce vaisseau

que dans la veine sus-hépatique ¹²⁵¹. L'hyperlacticémie adrénalinique est plus forte chez les animaux porteurs d'une fistule d'ECK ¹¹⁶¹.

Le tractus intestinal contribue à l'hyperlacticémie adrénalinique, car la lacticémie portale est plus élevée que la lacticémie artérielle ⁴⁹⁰.

L'injection d'adrénaline augmente l'élimination urinaire de l'acide lactique chez l'homme ¹¹⁷¹ et chez le lapin ²⁷³. Chez la grenouille, l'acide lactique n'apparaît dans l'urine que si l'injection d'adrénaline est précédée de l'ablation du foie ⁵⁷³. L'adrénaline ne modifie pas la lacticurie consécutive à l'administration de lactates ⁵³⁵.

En résumé, l'adrénaline est un agent hyperlacticémiant, grâce à la glycolyse du glycogène musculaire, qu'elle entraîne. La surrénalectomie paraît produire de l'hyperlacticémie, qui disparaît par administration d'extrait cortico-surrénal.

PANCRÉAS

Ablation du pancréas. — L'ablation du pancréas, dont l'action est si nette sur le métabolisme des glucides puisqu'elle provoque le diabète expérimental, ne produit que des effets minimes sur le métabolisme lactique. La lacticémie basale varie peu, plutôt dans le sens d'une diminution ¹³³⁻²⁶⁸. L'hyperlacticémie provoquée par l'injection de lactate est normale ¹³⁸², de même que celle résultant de l'exercice musculaire ³⁸⁷⁻¹⁶⁶⁰⁻²⁴⁰. La lacticémie de l'animal dépancraté dépend du régime et serait augmentée par un régime purement protéidique ¹⁵⁴³. Le jeûne hydrique associé à la pancréatectomie provoque une hyperlacticémie notable ⁷¹⁹.

Au niveau du muscle, la teneur en acide lactique ⁵⁰³⁻¹³¹⁴ ainsi que sa formation post-mortem ¹³¹⁴⁻⁴⁶⁷, n'est pas modifiée ou légèrement diminuée (1) par l'ablation du pancréas. Ces faits s'opposent à la conception de VERZAR et FEJER ¹⁶²³⁻⁵³³ qui avaient considéré le trouble métabolique du diabète comme un

(1) On a pu aussi trouver des teneurs plutôt légèrement augmentées ¹⁰⁵⁹⁻⁹³⁵.

arrêt de la dégradation de glucides au stade acide lactique. On a pu mettre en évidence au moyen de la méthode manométrique de WARBURG l'abaissement de la glycolyse lactique anaérobie du muscle d'animal dépancréaté ^{1499, 839}. Celui-ci est moins la conséquence de la diminution des réserves glucidiques ¹³⁶⁷ que la manifestation d'une diminution du pouvoir glycolytique, comme cela a pu être démontré sur les extraits de muscle ²¹⁹.

Mais en dehors de la diminution du pouvoir glycolytique anaérobie, le muscle de l'animal dépancréaté diffère encore du muscle normal par son métabolisme lactique aérobie. Le muscle de l'animal dépancréaté fait disparaître, en aérobiose, beaucoup moins d'acide lactique que le muscle normal, 0 mg. 04 par g. et par heure, contre 0 mg. 6 ¹⁴⁹⁹. De plus, toute la quantité d'acide lactique disparue est oxydée. Le quotient d'oxydation est égal à 1, ce qui montre une déficience marquée de la réaction de PASTEUR, qui se traduit en outre par la diminution du pouvoir de resynthèse du muscle ³⁴⁴. La lacticémie veineuse est supérieure à la lacticémie artérielle ⁷¹⁷, mais le muscle cède plutôt moins d'acide lactique à la circulation que le muscle d'un animal normal ¹⁵⁴⁶. Le muscle de l'animal dépancréaté, dont la lacticémie a été augmentée par l'exercice musculaire, conserve la propriété de fixer de l'acide lactique, mais à un degré moindre que le muscle normal ¹⁵⁴⁶.

L'ablation du pancréas ne modifie pas la fonction du foie à l'égard de l'acide lactique circulant : le sang portal est plus riche en acide lactique que le sang sus-hépatique *in vivo* ⁷¹⁷, ou au cours de la perfusion ⁴⁷⁶. Les coupes de foie font disparaître normalement l'acide lactique en aérobiose ⁹³⁵. L'hépatectomie provoque une hyperlacticémie plus marquée chez l'animal dépancréaté que chez l'animal normal ¹³⁴².

La formation post-mortem d'acide lactique par autolyse dans le foie d'animaux dépancréatés est normale ⁵³³ ; la pulpe de foie forme également la même quantité d'acide par incubation ⁴⁷⁴⁻¹³⁵⁸. La formation d'acide lactique ne pourrait plus se faire à partir du glucose et serait diminuée à partir du fructose ⁴³³ (1). Dans le foie d'animaux diabétiques, elle est impossible à partir

(1) Au contraire, BRUGSCH et HORSTER trouvent une formation augmentée à partir du fructose ¹⁹¹.

de l'acide pyruvique et de l'alanine ⁹⁴⁵, mais non à partir des acides malonique, succinique et tartrique ¹²¹².

Administration d'insuline. — Les effets, de l'insuline sur la lacticémie de l'homme et des animaux normaux ne sont certes pas importants, puisque les expériences où l'on note une augmentation, faible parfois, de la lacticémie (1) sont aussi nombreuses que celles où l'on note une diminution ou une absence de variations (2); un même auteur a pu noter tantôt une augmentation, tantôt une diminution (PARTOS ¹³²⁶). Pour COLLAZO et LEWICKI ²⁶⁵, les doses faibles d'insuline provoquent de l'hypolacticémie, les doses élevées de l'hyperlacticémie; CORI ²⁹⁴ n'observe de l'hyperlacticémie que s'il y a des convulsions hypoglycémiques (3). D'après certains auteurs, l'insuline amène le plus souvent, une diminution suivie par une augmentation plus ou moins marquée de la lacticémie ⁹¹⁶⁻⁸⁶¹⁻⁷⁸⁷; les lacticémies indiquées par FRIESZ et MOHOS ⁵²² plaident aussi dans ce sens: en somme l'hypolacticémie serait l'effet propre de l'insuline (4), l'hyperlacticémie s'expliquerait par une action secondaire, une adrénalino-sécrétion ⁸⁷³⁻²⁹⁶, comme le prouve l'absence d'hyperlacticémie après insuline chez les animaux surrénalectomisés ³¹⁰⁻¹⁴⁸³. Les variations du rapport érythroplasmatique sont irrégulières ¹³²⁶. Les teneurs comparées de la lymphe et du sang en acide lactique ont été étudiées par KIKUTA ⁸⁶⁵.

L'administration d'insuline au cours d'une épreuve d'hyperlacticémie par surcharge ne conduit pas à des résultats très nets; selon les auteurs, la courbe serait plus ample ²⁰⁵⁻²⁵⁹, aplatie ⁵⁴², ou inchangée ¹⁶²⁰.

L'administration d'insuline pendant (ou mieux avant ¹⁶⁸⁴) une administration de sucres renforce l'effet hyperlacticémiant de ceux-ci ²⁸⁰⁻²⁶⁵⁻⁸²⁹⁻¹⁶⁸⁴⁻¹⁶⁸⁵⁻¹⁶⁸⁶. Toutefois, l'augmentation de la lacticémie n'a pas été constatée chez l'homme dans ces conditions ¹¹²¹⁻⁸⁹⁰.

L'insuline qui peut empêcher l'hyperglycémie adrénalinique

(1) 829-692-1241-601-183-259-1626-873-1208-833-310-1522.

(2) 280-155-1490-124-294-1524-1711-841-1536-890-1121.

(3) 87-17.

(4) L'effet hypolacticémiant a été retrouvé par ARAI ²⁵, dans un certain nombre d'états pathologiques où la lacticémie était augmentée.

de se produire n'a que peu d'effet sur l'hyperlacticémie ³⁰⁶⁻³⁰⁷⁻⁷²⁷⁻⁹⁸. L'insuline s'oppose à l'effet hyperlacticémiant des cyanures ⁸⁴¹⁻¹²⁶⁸, mais favoriserait celui du chloral ¹²¹¹. Le monoiodacétate est sans action sur la courbe de la lacticémie post-insulinique ⁶⁰¹. L'insuline est sans action sur la lacticémie des animaux ayant reçu du phlorizoside ²⁹⁴.

L'insuline ne modifie pas l'élimination urinaire d'acide lactique chez le lapin jeûnant depuis 24 heures ¹²³⁹; la lacticurie du lapin recevant de la cystine n'est pas modifiée non plus ¹²³⁹. L'insuline abaisse la lacticurie des animaux en avitaminose ¹⁴¹⁷; elle augmente l'hyperlacticurie provoquée par les sucres ¹⁶⁸⁵⁻¹⁶⁸⁶.

Les effets de l'insuline sur la teneur du muscle en acide lactique sont peu importants ²⁹⁴. Les muscles d'animaux morts dans des convulsions insuliniques sont relativement riches en acide lactique ⁷⁴⁰, mais leur autolyse ne libère que des quantités insignifiantes d'acide lactique ⁹¹⁵; par ailleurs les muscles entrant en rapidité après des convulsions insuliniques contiennent très peu d'acide lactique ¹²⁸⁸. Contrairement aux résultats de OLMSTED et COULTHARD ¹²⁸⁸, SMITH et VISSCHER ¹⁵¹³ ont pu montrer que la quantité d'acide lactique formée était équivalente à celle du glycogène disparue. La pulpe de muscle mise en incubation avec de l'insuline forme davantage d'acide lactique ²⁶²; mais si la pulpe provient d'animaux traités à l'insuline, la formation d'acide lactique est normale ²⁶²⁻¹²⁴¹. L'insuline s'oppose aux modifications du métabolisme tissulaire du muscle provenant d'animaux diabétiques ⁸³⁵⁻⁸³⁹.

Sur le muscle normal l'insuline a pour effet d'augmenter le quotient d'oxydation ¹⁵⁵⁷. L'insuline est d'ailleurs indispensable à la resynthèse du glycogène dans le muscle de l'animal « spinal » ³⁴⁴⁻¹⁰²⁸.

L'insuline ne modifie pas le taux d'acide lactique contenu dans le liquide perfusant un muscle isolé ¹⁵⁷⁻¹²⁹³, tandis qu'*in vivo* elle augmente la différence artério-veineuse de l'acide lactique du sang qui circule dans le muscle ²⁶⁵.

Les effets de l'insuline sur la teneur du foie en acide lactique ne sont pas nets puisque cette teneur a pu être trouvée inchangée ²⁹⁴ ou augmentée ¹⁴³⁹. Le maximum d'acide lactique formé par incubation de la pulpe de foie n'est pas modifié par administration préalable d'insuline ¹³⁵⁸. L'insuline ajoutée au liquide

de perfusion du foie isolé est sans effet sur la diminution de l'acide lactique ¹²⁹³⁻⁴⁷⁶.

L'insuline n'agit pas sur la synthèse des glucides à partir du lactate dans les fragments de foie ⁶⁵. COPE et CORKILL ²⁸³ pensent que l'accumulation du glycogène dans le foie sous l'influence de l'insuline pourrait s'expliquer par l'hyperlacticémie consécutive à l'adréalinosecrétion secondaire encore que GOLDBLATT ⁶⁰¹ trouve l'hyperlacticémie trop faible pour pouvoir rendre compte du phénomène (1).

L'administration de lactates ne suspend pas les convulsions hypoglycémiques ¹⁵⁰³⁻⁸⁵³.

Extraits du pancréas. — Ces extraits possèdent la propriété mise en évidence dès 1915 par WINFIELD et HOPKINS ¹⁶⁹⁶ d'empêcher la formation d'acide lactique dans la pulpe de muscle. Après les travaux de FOSTER et WOODROW ⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁵, on montra ¹⁴⁰⁵⁻²³⁴ que cette inhibition était due à l'action de l'amylase : la phosphorylation serait inhibée ¹⁰³⁸ par le « trisaccharide de BARBOUR » que l'enzyme forme à partir du glycogène ou de l'amidon ²³². L'amylase n'empêche pas la formation d'acide lactique à partir du glucose ²³⁴. D'ailleurs, l'extrait de FOSTER et WOODROW ne modifie pas la glycolyse lactique du sang ¹⁴⁰³.

Les extraits de pancréas ne manifestent pas de propriété glyoxalase ; ils ne transforment pas en acide lactique le méthylglyoxal surajouté ; ils empêchent même l'action de la glyoxalase des autres tissus, ce que DAKIN et DUDLEY ³²⁹ rapportent à la présence d'une antiglyoxalase. Mais l'antiglyoxalase est sans effet sur la formation d'acide lactique du muscle et du sang ¹⁴⁰³.

En résumé, le pancréas ne paraît exercer qu'une influence minime sur le métabolisme lactique. L'injection d'insuline peut provoquer une hyperlacticémie secondaire due à une adrénalinosécrétion.

THYROÏDE

Ablation de la thyroïde. — La thyroïdectomie abaisse la lacticémie de façon faible mais notable ¹⁵⁷⁴⁻⁷⁷¹⁻⁸³⁰. L'hyperlacticé-

(1) REID ¹³⁶⁸ ne croit pas non plus pouvoir s'associer à la conception de COPE et CORKILL.

mie provoquée par l'injection de lactate à l'animal thyroéoprive aurait une durée prolongée ⁸³⁰ (1). Le travail musculaire provoque de l'hyperlacticémie même chez l'animal thyroïdectomisé, et la courbe de la lacticémie ne diffère pas sensiblement de la normale ⁷⁷¹⁻⁸³¹; dans un cas isolé, l'hyperlacticémie d'effort aurait fait défaut chez un chien thyroéoprive ³³⁰. L'adrénaline produit une hyperlacticémie plutôt plus élevée que chez l'animal normal ⁷⁷¹.

La resynthèse du glycogène musculaire, après exercice, se fait de la même façon chez les animaux normaux et thyroïdectomisés ³³¹. Le métabolisme du muscle provenant d'animaux ayant subi l'ablation des surrénales et de la thyroïde a été étudié : la thyroïdectomie diminue ou empêche les effets de la surrénalectomie ³⁴¹.

La thyroïdectomie diminue la différence des lacticémies portale et sus-hépatique ⁸³².

Administration d'extraits thyroïdiens ou de thyroxine. — L'effet immédiat de l'injection d'extrait thyroïdien serait de l'hypolacticémie ²⁶⁸; un traitement prolongé jusqu'à l'apparition de signes d'hyperthyroïdisme provoquerait au contraire de l'hyperlacticémie ⁷⁷¹; après injection d'extrait thyroïdien, TANAKA ¹⁵⁷⁴ trouve de l'hyperlacticémie, KATO ⁸³⁰ ne note pas de variations sensibles.

L'injection de lactates concomitante à l'injection de thyroxine a donné des résultats variables suivant les auteurs ⁸³⁰⁻⁵⁴². KÖNIG ⁸⁸⁵ trouve que les lapins thyroxinés sont plus sensibles à la toxicité de l'ion lactique; ODA ¹²⁶⁸ signale que la thyroxine sensibilise le lapin au cyanure en même temps qu'elle augmente l'hyperlacticémie provoquée par le poison. L'hyperlacticémie produite par le travail musculaire est augmentée chez les animaux ayant reçu de l'extrait thyroïdien ⁷⁷¹⁻⁸³¹ ou de la thyroxine ³³⁰. L'hyperlacticémie adrénalinique serait un peu renforcée sous l'influence de l'extrait thyroïdien ⁷⁷¹.

La teneur en acide lactique des muscles et sa formation par autolyse sont très diminuées chez les animaux ayant été soumis à une ingestion prolongée de thyroïde ⁷⁴⁰; pourtant à partir

(1) Pour FUKUI ⁵⁴² l'action est douteuse.

d'une certaine concentration en glucides surajoutés, le muscle de l'animal thyroxiné formerait plus d'acide lactique que le muscle normal ⁶²⁰. Le foie de l'animal hyperthyroïdien déverse de l'acide lactique dans le sang circulant ⁸³². Cependant, *in vitro*, la thyroxine n'empêche pas la diminution de la teneur en acide lactique du liquide perfusant le foie ⁴⁷⁶.

Les effets de l'extrait thyroïdien ou de la thyroxine sur la glycolyse de divers tissus ont également été étudiés ¹⁷⁰⁴⁻⁴⁹¹⁻⁸²⁴⁻¹²⁷³⁻²¹⁻³⁹⁰⁻⁴⁰¹.

PARATHYROIDES

L'ablation de la thyroïde et des parathyroïdes provoque de l'hypolacticémie. Comme celle-ci n'apparaît que lorsqu'il y a tétanie elle a été attribuée à la seule parathyroïdectomie ¹³¹⁰.

L'administration d'extraits parathyroïdiens n'a pas d'effet immédiat sur la lacticémie ²⁶⁸.

HYPOPHYSE

Ablation de l'hypophyse. — L'hypophysectomie augmenterait la lacticémie ¹³³ ou la laisserait inchangée ¹⁰⁶²; la réponse lacticémique à l'adrénaline serait inchangée ²⁹⁰ ou diminuée ²³⁸.

L'hypophysectomie ne modifie pas la teneur du muscle en acide lactique, mais diminue la quantité formée par la tétanisation ¹⁰⁶⁵⁻¹⁰⁶⁶. La formation d'acide lactique par le testicule est diminuée en anaérobiose et augmentée en aérobiose, ce qui tient sans doute à l'atrophie de l'organe ¹³⁷³.

Administration de lobe postérieur. — COLLAZO et ses collaborateurs ²⁸⁰⁻²⁸¹⁻²⁶⁸ observent une diminution de la lacticémie sous l'influence des extraits post-hypophysaires alors que la plupart des autres auteurs ¹³⁶⁻⁷¹⁸⁻⁷²²⁻⁵⁷⁶⁻¹²⁴⁹⁻¹⁰⁶³ notent une augmentation de la lacticémie sous l'influence de la pituitrine. COLLAZO ²⁷⁹ impute ces divergences aux doses employées; aux doses faibles, physiologiques, il y aurait diminution de la lacticémie, aux doses fortes, toxiques, il y aurait augmentation. MARENZI ¹⁰⁶³ ne retrouve pas les résultats de COLLAZO, il pense pouvoir les attribuer au fait que la lacticémie initiale étant élevée dans les expériences de COLLAZO, le repos pendant l'ex-

périence l'aura fait baisser. KIKUTA ⁸⁶² trouve que l'extrait post-hypophysaire produit d'abord de l'hypo, puis de l'hyperlacticémie. On peut penser que la première phase correspond à l'action propre de l'extrait comme l'indique COLLAZO, la deuxième phase pourrait être due à une adrénalino-sécrétion secondaire ; il y a en effet hyperglycémie concomitante, et l'on sait que l'hyperglycémie n'a pas lieu chez les animaux sur-rénalectomisés. L'excès d'acide lactique présent dans le sang a une origine musculaire ¹²⁴⁹.

La pitressine agirait sur la lacticémie comme l'extrait hypophysaire postérieur ⁷¹⁸⁻¹²⁴⁹⁻²⁷⁹. L'hormone ocytocique n'a pas donné de résultats nets ⁷¹⁸⁻¹²⁴⁹, on a pu toutefois noter de l'hypolacticémie ²⁷⁹.

Lorsque l'extrait hypophysaire produit de l'hyperlacticémie, l'augmentation de la teneur en acide lactique est plus forte dans la lymphe que dans le sang ⁸⁶².

Administration de lobe antérieur. — L'extrait alcalin anté-hypophysaire hyperglycémiant produit de l'hyperlacticémie ¹⁰⁶⁴ ; comme l'hyperglycémie n'a pas lieu après surrénalectomie l'hyperlacticémie pourrait bien être aussi la conséquence d'une adrénalino-sécrétion secondaire.

L'hormone de croissance augmente la glycolyse anaérobie du tissu hépatique et du tissu rénal provenant d'animaux hypophysectomisés ; il peut même apparaître dans le foie un pouvoir glycolytique aérobie ¹³⁷⁴. Une action du même ordre se manifeste sur l'ovaire et le testicule sous l'influence de l'hormone gonadotrope ¹³⁷¹⁻¹³⁷². Même action aussi sur l'utérus infantile de souris ¹⁹⁹. L'extrait hypophysaire diminue la glycolyse anaérobie de la peau ¹⁷⁰⁴.

GONADES

L'administration de folliculine produit de l'hyperlacticémie ²⁶¹.

L'injection d'extrait de corps jaune provoque de l'hypolacticémie ¹⁵⁷³ et inhibe l'hyperlacticémie provoquée par le cyanure ¹²⁶⁸. L'extrait de tissu interstitiel augmente la lacticémie du sang efférent des muscles ¹⁵⁷³. D'après RAAB ¹³⁶⁴, la muqueuse utérine présente un pouvoir glycolytique anaérobie qui augmente au moment de la phase de la prolifération, mais

ces variations n'ont pas été retrouvées par ADLER¹¹ chez la femme normale, et seraient sous la dépendance de troubles de la fonction ovarienne. Le pouvoir glycolytique de l'utérus a été étudié au cours du cycle œstral par KÉKLY⁸⁵⁰.

L'hyperlacticémie provoquée par le travail musculaire a été trouvée normale chez une femme atteinte de troubles ovariens⁵⁷⁰.

L'ablation des testicules provoque une diminution du taux de l'acide lactique dans le sang, dans le muscle, dans le foie¹⁵⁷². L'administration de poudre de testicule augmente la teneur en acide lactique du muscle et du foie et tend à augmenter celle du sang¹⁵⁷². L'extrait testiculaire diminue la glycolyse anaérobie de la peau¹⁷⁰⁴.



CHAPITRE XI

ÉTAT GRAVIDIQUE. FŒTUS. NOUVEAU-NÉ

L'acide lactique chez la mère. — Des travaux anciens ayant fait jouer à l'acide lactique un rôle dans la pathogénie de l'éclampsie, SCHULTZE ¹⁴⁷⁹, en 1926, fut amené à doser l'acide lactique sanguin au cours de la grossesse normale. Il nota des valeurs de lacticémie basale un peu plus fortes (15 cg. au lieu de 11) dans le sang des femmes enceintes. Des résultats analogues furent obtenus par la suite ¹⁵¹⁻⁹⁰⁹⁻¹⁵⁹⁸. LÆSER trouva des lacticémies à la limite supérieure de la normale ⁹⁹⁸⁻⁹⁹⁹⁻¹⁰⁰². D'autres auteurs ont trouvé des valeurs absolument normales ⁸⁵⁸⁻⁸⁵⁹⁻¹⁵²⁹⁻²³⁵⁻²³⁶.

Une augmentation exagérée de la lacticémie après administration de lactate a été observé chez l'animal gravide ¹⁰⁰³, mais non chez la femme enceinte ²². L'hyperlacticémie d'effort serait plus durable chez la femme enceinte que chez la femme normale ⁹⁰⁹.

La quantité d'acide lactique éliminée par l'urine et la sueur serait augmentée chez la femme enceinte ⁷⁵⁹.

En dehors de la présence de l'œuf, quels sont les facteurs qui peuvent expliquer une augmentation de la lacticémie au cours de l'état gravidique ? Le foie a pu être incriminé ¹⁰⁰⁰, car l'atteinte de cet organe serait fréquente dans la gravidité. Mais le muscle déversant après l'effort plus d'acide lactique chez la femme enceinte que chez la femme normale, ANSELMINO et HOFFMANN ²²⁻²³ le rendent responsable des troubles du métabolisme lactique observés auxquels un hyperfonctionnement thyroïdien pourrait ne pas être étranger ^{23-740 bis}.

La lacticémie au cours de l'accouchement. — D'après SCHULTZE ¹⁴⁷⁹, le « travail » ne paraît pas avoir d'influence sur la

lacticémie. D'autres auteurs trouvent que le travail provoque de l'hyperlacticémie et ont étudié ses variations durant la dilatation et l'expulsion ⁸⁵⁸⁻¹⁵¹⁻²³⁵⁻²³⁶⁻¹⁰⁰³.

La présence d'acide lactique dans l'urine après la délivrance a été notée par VICARELLI ¹⁶²⁵ en 1894.

L'acide lactique dans l'œuf. — Certains auteurs ont trouvé des teneurs d'acide lactique supérieures dans l'artère utérine que dans la veine ¹²⁷¹⁻¹⁶⁹⁴, tandis que d'autres ont abouti au résultat inverse ¹⁰⁰³; JEBSEN ⁷⁹⁰ trouve la même teneur en acide lactique dans la veine ovarienne et dans une veine du bras.

Le *placenta* possède une glycolyse aérobie notable, mais faible ¹¹⁹⁰⁻⁹⁹⁷⁻¹⁰⁰¹⁻¹³⁷. Dans le liquide de môle hydatiforme, le taux de l'acide lactique serait élevé ⁸⁷⁴.

Le *foetus* aurait une lacticémie très supérieure à celle de la mère, si l'on en croit WIND et VON CETTINGEN ¹⁶⁹⁴; mais ce fait n'a pas été confirmé, car on a trouvé des lacticémies égales dans l'artère et dans la veine ombilicale ⁴⁰⁰⁻¹⁰⁰³.

La présence d'acide lactique dans le *liquide amniotique* est connue de longue date ¹³⁶¹⁻¹⁶⁷⁹⁻¹⁶¹¹. FLOESSNER et KIRSTEIN, 1926, ont isolé de ce liquide de l'acide l - (+) - lactique. D'après LÆSER ¹⁰⁰³ la teneur du liquide amniotique est supérieure à celle du sang total; BLAIR-BELL ¹³⁷ trouve des valeurs comprises entre 30 et 60 cg. par litre (1).

La lacticémie du nouveau-né. — La lacticémie de l'enfant (sang du cordon) augmente au cours de l'accouchement par diffusion de l'acide lactique du sang maternel ⁴⁰⁰. Chez le *nouveau-né* la lacticémie est légèrement plus élevée dans l'artère ombilicale que dans la veine ¹²⁷¹⁻¹³⁷⁻¹⁶²⁹, même si le foetus a été extrait par césarienne ¹³⁷. La lacticémie de l'enfant qui vient au monde est un peu inférieure à celle de la mère ⁵⁰⁴; elle est plus élevée si l'enfant naît en état d'apnée ¹⁶²⁹; la teneur en acide lactique du sang ¹⁶¹⁵ et de l'urine ¹⁶¹⁵⁻¹⁴⁸⁶ que chez les enfants nés à terme est plus élevée chez les prématurés.

(1) Il est intéressant, en ce qui concerne le rapprochement classique entre l'urine et le liquide amniotique, de noter que celui-ci contient beaucoup plus d'acide lactique que celle-là.

CHAPITRE XII

LE CYCLE DE L'ACIDE LACTIQUE DANS L'ORGANISME ANIMAL

Tous les organes, tous les tissus peuvent participer au métabolisme lactique de l'organisme ; tous les tissus, en effet, pris isolément, sont capables, suivant les conditions, de former ou de faire disparaître de l'acide lactique. Certains organes cependant paraissent jouer dans la régulation du métabolisme lactique normal un rôle prépondérant. Le muscle, par sa propriété de former de l'acide lactique au cours de la contraction, peut devenir le foyer le plus important de formation de l'acide lactique dans l'organisme. A l'opposé, le foie paraît devoir être considéré comme le siège le plus important de la disparition de l'acide lactique. Ces faits sont admis depuis longtemps, et, dès 1905, VON NOORDEN et EMBDEN pouvaient déjà parler à cet égard d'un « cycle de l'acide lactique » dans l'organisme, l'acide lactique étant déversé dans la circulation par le muscle et étant repris par le foie pour être synthétisé en glycogène et rejeté dans la circulation sous forme de glucose.

Plutôt qu'un cycle de l'acide lactique, il semble qu'on doive considérer un cycle glucidique. Le glucose serait la forme de transport des glucides du foie vers le muscle et les autres organes, tandis que l'acide lactique serait la forme de retour des glucides dégradés vers le foie. Ces échanges seraient sous la dépendance de la régulation hormonale. Ce schéma n'exclut pas, pour le foie, la possibilité d'un déversement d'acide lactique dans le sang circulant. Inversement, le muscle, dans certaines conditions, peut retirer de l'acide lactique du sang ; c'est ce qui se passe lorsque certaines masses musculaires au repos reçoivent un apport augmenté d'acide lactique ; le cœur, qui est pourtant un muscle en

activité continuelle, paraît retirer de l'acide lactique du sang circulant.

En dehors des muscles et du foie, les autres organes ne paraissent jouer qu'un rôle secondaire dans la régulation du métabolisme lactique, si l'on en juge par les variations de la lactémie au cours de leur traversée.

La source de l'acide lactique de l'organisme réside dans les glucides constitutionnels, et, à côté du glycogène musculaire, qui est l'origine de l'acide lactique, surtout au cours de la contraction musculaire, il faut faire une place au glucose sanguin. La glycolyse sanguine peut, en effet, être une source importante d'acide lactique grâce aux processus fermentaires provoqués par les éléments figurés du sang et par les organes.

Les phénomènes glycolytiques sont sous la dépendance des sécrétions hormonales de l'organisme. Certaines jouent à cet égard un rôle primordial. Il en est ainsi de la sécrétion d'adrénaline, qui exerce sur la glycogénolyse musculaire un effet d'activateur spécifique se manifestant par une hyperlactémie toujours importante. Les effets des autres glandes endocrines sont beaucoup moins nets, mais ne paraissent pas toujours négligeables.

L'acide lactique peut subir dans l'organisme des sorts divers. Une partie de l'acide formé est éliminée par les émonctoires ; on en retrouve dans l'urine, la sueur, la bile, la salive. Mais l'excrétion n'est pas le mode le plus important dont l'organisme dispose pour faire disparaître l'acide lactique. La répartition si large des déshydrogénases lactiques ne laisse subsister aucun doute sur la faculté que possède l'organisme de faire disparaître de façon endogène l'acide lactique accumulé. Cet acide peut disparaître par combustion, mais c'est la resynthèse en précurseurs, en glucides, surtout en glycogène, qui constitue le mode le plus important de disparition de l'acide lactique. Grâce à la resynthèse, l'utilisation des glucides dans l'organisme est particulièrement économique puisque, sur dix molécules de glucides transformées en acide lactique, une seulement serait oxydée, tandis que les neuf autres, subissant la resynthèse en glucides, pourraient être à nouveau utilisées par l'organisme comme source d'énergie.



QUATRIÈME PARTIE

Modifications du métabolisme lactique dans les états pathologiques.

CHAPITRE I

CARDIOPATHIES

Le cœur, organe musculaire, présente sans doute des altérations capables de modifier le métabolisme lactique qui lui est propre, mais ces modifications n'affectent sûrement que de façon minime le métabolisme lactique de l'individu ; au contraire, les répercussions de certaines cardiopathies sur la circulation sanguine sont susceptibles de modifier profondément le métabolisme lactique général. En effet, le ralentissement circulatoire créant localement un défaut d'oxygène, la combustion de l'acide lactique dans les tissus s'en trouve gênée, diminuée, d'où accumulation d'acide lactique dans l'organisme avec ses conséquences : hyperlacticémie, hyperlacticorachie et éventuellement lacticurie.

A. — La lacticémie basale chez les cardiaques.

C'est dans le sang d'un cardiaque que SALOMON ¹⁴³⁷ isola pour la première fois en 1878 de l'acide lactique du sang circulant, et LEWIS, RYFFEL et BARCROFT ⁹⁷⁵ (1913) notèrent la présence de fortes hyperlacticémies dans le sang veineux des cardiaques.

Dans l'influence de l'insuffisance cardiaque sur la lacticémie, il y a lieu de distinguer nettement les cas où le trouble fonctionnel est compensé des cas d'insuffisance non compensée.

Dans l'*insuffisance avec décompensation* l'hyperlacticémie est la règle (1) ; pourtant cette hyperlacticémie n'est pas absolument constante, et elle a même été niée ¹⁶⁶⁷. Tandis que DRESEL et HIMMELWEIT ³⁹¹ affirment que l'hyperlacticémie des cardiaques n'est en rapport ni avec la nature de l'affection, ni avec le degré de l'insuffisance circulatoire, HARRIS, WYN JONES et ALDRED ⁶⁶⁴ trouvent qu'il existe un parallélisme entre l'hyperlacticémie et le degré de l'insuffisance. Des exercices respiratoires modérés diminuent la lacticémie de ces malades ⁴⁴⁵.

Dans l'*insuffisance cardiaque compensée*, la lacticémie est le plus souvent normale ou légèrement plus élevée que la normale ⁷³⁷⁻²²³. Voici les valeurs moyennes indiquées par CALABRESI et SCHWARZ ²²³ : sujets normaux 11,9 cg. d'acide lactique par litre ; cardiaques compensés : 12,6 ; cardiaques non compensés : 19,7 (maximum observé : 35 cg. par litre).

Dans l'*hypertension essentielle*, il y aurait un certain rapport entre le chiffre de la tension artérielle et la valeur de la lacticémie, mais la lacticémie ne dépasse franchement la normale que s'il y a décompensation ⁷³⁷.

Chez les cardiaques comme chez les sujets normaux, le sang veineux est plus riche en acide lactique que le sang artériel ; la différence artérioveineuse serait augmentée chez les cardiaques ⁸⁰⁰, ou conserverait une valeur normale ³⁹¹.

Si l'on considère que l'hyperlacticémie des cardiaques est en rapport avec les troubles fonctionnels qu'ils présentent, on doit s'attendre à ce qu'une amélioration clinique soit suivie d'un abaissement de la lacticémie ; c'est ce qui a souvent été observé ⁷⁹²⁻⁷³⁷⁻¹³⁸⁶⁻⁶⁶⁴. Mais si le traitement comporte des diurétiques mercuriels, l'amélioration clinique peut s'accompagner d'hyperlacticémie, ces corps étant susceptibles d'altérer le fonctionnement hépatique ⁷³⁷. Les diurétiques digitaliques sont incapables de provoquer directement un abaissement de la lacticémie ; SCHLÜTER ¹⁴⁵⁸ a montré en effet que la digitale prolongeait l'hyperlacticémie provoquée par l'injection de lactate.

La question s'est posée de savoir si l'hyperlacticémie des cardiaques pouvait être rendue responsable de certains symptômes (telle la dyspnée) qui accompagnent fréquemment les cardio-

(1) 1614-792-737-800-391-1386-1540-223-1096.

pathies : VALENTIN ¹⁶¹⁴ note une hyperlacticémie presque constante dans les états dyspnéiques, mais LEWIS, RYFFEL et BARCROFT ⁹⁷⁵ avaient déjà remarqué que la lacticémie de certains cardiaques restait également élevée même lorsque la dyspnée et la cyanose avaient disparu. Si l'hyperlacticémie des cardiaques s'accompagne souvent de dyspnée, il n'en est pas toujours ainsi, et l'on rencontre des cas de dyspnée intense avec lacticémie relativement faible ⁷⁹²⁻¹⁶⁶⁷.

Le rythme respiratoire de CHEYNE-STOKES, qui aurait son origine d'après DOUGLAS, dans une excitation périodique du centre respiratoire par l'acide lactique ne s'accompagne pas forcément d'hyperlacticémie ; VALENTIN ¹⁶¹⁴ ne trouve pas d'hyperlacticémie dans le rythme de CHEYNE-STOKES présenté par certains sujets atteints d'artériosclérose.

La cyanose est le symptôme observé le plus fréquemment lorsqu'il y a hyperlacticémie chez les cardiaques ⁵⁷⁸, ou dans le cas de foie cardiaque ⁹. Mais d'une part, JERVELL ⁷⁹² signale la persistance de la cyanose lorsque la lacticémie est revenue à la normale en même temps qu'il y a amélioration clinique, et d'autre part LEWIS et coll. ⁹⁷⁵ indiquent que la cyanose peut disparaître même si la lacticémie reste élevée.

Ces constatations montrent qu'il est sans doute abusif d'attribuer à la seule hyperlacticémie la dyspnée, le rythme de CHEYNE-STOKES, la cyanose que présentent certains cardiaques.

B. — L'hyperlacticémie provoquée chez les cardiaques.

a) **Travail musculaire.** — L'exercice physique modéré provoque de l'hyperlacticémie chez les cardiaques, que ces malades soient décompensés ¹¹⁰⁴ ou non ⁴⁴⁶. Un exercice physique plus intense, capable d'augmenter légèrement la lacticémie d'un sujet normal, augmente davantage et de façon plus durable la lacticémie des cardiaques (1). D'après HARRIS, WYN JONES et ALDRED ⁶⁶⁴, le degré de l'hyperlacticémie d'effort serait en rapport avec la valeur de la lacticémie basale des cardiaques, donc d'après ces auteurs, avec le degré de l'insuffisance.

(1) 1104-622-792-800-801-391-1466-1540-1096.

Au lieu de faire exécuter un exercice musculaire généralisé, certains auteurs font faire un exercice n'intéressant que des muscles d'une région déterminée, et notent les variations de l'acide lactique dans la veine efférente de ces groupes musculaires. Dans ces conditions, la lactémie locale augmente davantage chez les cardiaques que chez les sujets normaux ³⁹¹⁻⁶⁸⁶⁻²²³ ¹⁶⁶⁷ et plus chez les décompensés (lactémie passant de 18 à 27 cg. après un travail de la main au dynamomètre) que chez les compensés (lactémie passant de 13 à 19 cg. pour le même travail) ²²³.

Chez les cardiaques la différence artérioveineuse a pu être trouvée augmentée ⁸⁰⁰ ou inchangée ³⁹¹ après effort.

b) Administration de lactates. — L'injection intraveineuse de 4 g. de lactate de sodium dissous dans 200 cm³ d'eau produit une hyperlactémie plus marquée et plus durable chez les cardiaques décompensés que chez les cardiaques compensés qui se comportent comme les sujets normaux ¹³³⁷⁻²⁰⁶⁻²²³.

c) Administration de sucres. — JAHN ⁷⁸⁶⁻⁷⁸⁷ a observé chez les sujets normaux après ingestion de 50 g. de glucose, une diminution de la lactémie suivie d'une augmentation notable ; chez les cardiaques décompensés, la lactémie augmente d'emblée ; les cardiaques compensés se comportent comme les sujets normaux, mais le retour de la lactémie à sa valeur normale est retardé. ROGUSKI ¹³⁹³ aboutit à des résultats qui paraissent en accord avec ceux de JAHN.

C. — Lacticorachie et lacticurie des cardiaques.

Lorsque l'acide lactique est augmenté dans le sang des cardiaques, l'augmentation affecte également le *liquide céphalo-rachidien*. HARRIS, WYN JONES et ALDRED ⁶⁶⁴ trouvent comme valeur moyenne d'une série de 12 cas, une lactémie de 34,5 cg et une lacticorachie de 31,2 cg. Dans un cas de décompensation cardiaque avec dyspnée, il y eut une augmentation plus forte de l'acide lactique dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sang ¹⁷⁰⁸.

Le *liquide d'œdème* des cardiaques contient toujours de faibles

quantités d'acide lactique ; la teneur en est augmentée par le travail musculaire ⁴⁴⁶.

Dans l'urine, FRENCH, PEMBREY et RYFFEL ⁵¹¹ ont noté une augmentation du taux de l'acide lactique chez des sujets atteints de maladie bleue. L'hyperlacticurie des cardiaques a été observée depuis, par un certain nombre d'auteurs ⁷⁹²⁻¹¹⁶⁵, elle est particulièrement élevée sous l'influence du travail musculaire ⁴⁴⁶⁻⁶²². L'emploi de certains diurétiques augmente la lacturie des cardiaques ⁴⁴⁶.

D. — Mécanisme du trouble du métabolisme lactique chez les cardiaques.

Le métabolisme chez les cardiaques se caractérise par l'imprégnation plus grande de leur organisme par l'acide lactique. Cette imprégnation est particulièrement marquée chez les sujets en insuffisance, dont le trouble fonctionnel est décompensé. Nos connaissances actuelles sur le métabolisme lactique d'une part, sur les troubles des cardiaques d'autre part, permettent de considérer l'accumulation d'acide lactique dans l'organisme des cardiaques comme la conséquence d'un besoin d'oxygène, anoxémique (maladies congénitales, complications pulmonaires) ou circulatoire (cardiopathies avec décompensation). L'accumulation d'acide lactique qui se fait sous l'influence du besoin d'oxygène peut être la conséquence soit d'une augmentation de sa formation, soit d'une diminution de sa disparition.

Certains auteurs ont cru devoir rapporter le trouble du métabolisme lactique à l'une ⁸⁰⁰⁻⁸⁰¹, plutôt qu'à l'autre ¹³³⁷ de ces modalités. Il semble qu'aucun fait expérimental ne puisse étayer l'une ou l'autre de ces conceptions. Les deux phénomènes de formation et de disparition sont intimement liés, puisque l'aérobiose a pour effet, non seulement de s'opposer à la formation d'acide lactique, mais encore de faire disparaître l'acide lactique préalablement accumulé. Selon le tissu envisagé, et selon le degré du besoin d'oxygène, il doit y avoir augmentation de formation ou diminution de disparition d'acide lactique. L'hyperlacticémie des cardiaques doit avoir pour origine l'organisme tout entier et non tel organe ou tissu à l'exclusion de tel autre.

Le sang peut contribuer à l'accumulation d'acide lactique :

chez les cardiaques, le sang veineux est l'objet d'une désaturation en oxygène, et celle-ci doit favoriser la formation d'acide lactique. Le sang artériel peut aussi intervenir par son état d'alcalose ²²³⁻⁶⁶⁴ ; la mauvaise hématoxe, qui existe lors des complications pulmonaires, favorise l'hyperlacticémie (1) ⁷⁹². *Le muscle* des cardiaques nous l'avons vu déverser après effort plus d'acide lactique dans le sang que le muscle des sujets normaux. Le ralentissement circulatoire, créant un besoin d'oxygène, explique l'accumulation de l'acide lactique dans le muscle ⁴⁴⁷ sans qu'il demeure nécessaire d'invoquer un trouble spécifique de la réaction de PASTEUR ⁴⁴⁶. En outre la diminution du pouvoir tampon du muscle ⁴⁴⁶⁻⁶²² est de nature à favoriser le déversement d'acide lactique dans le sang. Au niveau du *foie*, siège principal de la resynthèse, le trouble métabolique des cardiaques se traduirait par une **d**iminution de la disparition de l'acide lactique ¹⁰⁶.

En résumé, l'hyperlacticémie est fréquente dans les cas d'insuffisance cardiaque, particulièrement s'il y a décompensation. La lacticorachie augmente parallèlement à la lacticémie, et la lacticurie peut s'exagérer. L'accumulation d'acide lactique est attribuable au besoin d'oxygène des cardiaques.

(1) Les inhalations d'oxygène réduisent la lacticémie de ces malades ⁷⁹².



CHAPITRE II

MALADIES DU FOIE

Ce sont les constatations anciennes faites par SCHULTZEN et RIESS ¹⁴⁸⁰ de la présence de l'acide lactique dans l'urine de sujets atteints de lésions hépatiques (atrophie jaune aiguë du foie, intoxication phosphorée) qui ont servi de base à l'étude du rôle de cet organe dans le métabolisme lactique. On a aussi été amené à rechercher si certaines modifications pathologiques du foie n'avaient pas leurs répercussions obligatoires sur le métabolisme lactique et si la connaissance de celles-ci ne donnerait pas d'indications pronostiques ou diagnostiques sur celles-là.

A. — La lacticurie chez les hépatiques.

L'élimination urinaire d'acide lactique, que les observations de SCHULTZEN pouvaient faire considérer comme un important symptôme biochimique d'atteinte hépatique, n'a été retrouvée par MÜNZER ¹¹⁸⁸ (1894) que dans un cas d'intoxication phosphorée sur les deux cas observés. SCHÜTZ ¹⁴⁷⁸ ne parvint pas à isoler d'acide lactique dans les urines de malades atteints de diverses maladies hépatiques. Plus récemment, WARKANY ¹⁶⁵⁷ trouve des quantités d'acide lactique variant de 4 à 26 cg. par litre dans les urines d'hépatiques. MIZUNO ¹¹⁶⁵ a isolé de l'acide lactique (par extraction étherée et formation de lactate de zinc) des urines d'hépatiques : alors que les urines des sujets normaux renferment de 3 à 7 cg. d'acide lactique par litre, celles des hépatiques en renferment jusqu'à 50 cg. par litre ; les valeurs élevées se rencontrent dans le cancer du foie et dans la cirrhose, les valeurs faibles dans l'ictère catarrhal. Dans un cas de lithiase

du cholédoque, la teneur en acide lactique de l'urine a été trouvée normale.

L'étude de l'élimination urinaire de l'acide lactique chez les hépatiques n'est donc pas de nature à apporter d'utiles constatations sur les maladies du foie, d'autres témoins du métabolisme lactique peuvent être interrogés : on a cherché à mettre en évidence des modifications systématiques et permanentes de la lacticémie des hépatiques, et l'on a aussi cherché si le comportement des hépatiques vis-à-vis d'une administration de fortes quantités d'acide lactique (d'origine endogène ou exogène) était différent du comportement des sujets normaux. Ce sont les résultats de ces deux ordres de recherches que nous allons analyser maintenant.

B. — La lacticémie basale chez les hépatiques.

Il était logique de penser, étant donné la fonction que possède le foie de resynthétiser le glycogène à partir de l'acide lactique, que les maladies du foie (ou certaines d'entre elles, tout au moins) altéreraient cette fonction de resynthèse, ce qui se traduirait par une augmentation de l'acide lactique circulant, par une hyperlacticémie basale. Voici les données concernant la lacticémie dans différentes maladies hépatiques :

Lithiase biliaire : La lacticémie reste généralement normale ³⁵²⁻¹¹⁶² ; s'il y a en même temps ictère et congestion du foie, la lacticémie basale peut être augmentée ⁷³⁷⁻⁸⁰¹⁻¹¹⁶²⁻³⁹¹⁻¹⁵²⁰, mais ce phénomène est inconstant ²²³ et certains auteurs ¹⁶¹⁴⁻¹⁴⁸¹⁻¹³⁸⁶ ne l'ont pas observé. L'existence d'une hyperlacticémie dans l'ictère par rétention serait d'un pronostic sérieux ⁹.

Ictère catarrhal : Les variations de la lacticémie ne sont pas systématiques ; pour certains auteurs (1), il y a hyperlacticémie, pour d'autres ¹⁵²⁰ l'augmentation de la lacticémie est faible ; pour d'autres enfin (2) la lacticémie reste normale. CALABRESI ²²³, notamment, a vu la lacticémie rester normale dans un cas d'angiocholite infectieuse à évolution fatale. SOTGIU ¹⁵²⁴ étudiant la répartition érythroplasmatique de l'acide lactique, a fait

(1) 9-352-1481-391-801-1386-1162.

(2) 1614-737-223-844.

dans un cas d'ictère catarrhal la constatation de l'absence d'acide lactique dans les hématies (1).

Hépalites toxiques: La lacticémie a été trouvée augmentée dans l'ictère arsénobenzolique ⁴¹²⁻¹⁴⁸¹⁻¹¹⁶²⁻¹⁵²⁰; l'hépatite produite par une intoxication à l'atophan ¹⁵²⁰ ou au phosphore ¹¹⁶² provoque également de l'hyperlacticémie. L'alcoolisme aigu ¹¹⁶⁴ s'accompagne d'hyperlacticémie; dans une hépatite alcoolique légère, CALABRESI ²²³ trouve une lacticémie normale. Dans un ictère provoqué par la synthaline, la lacticémie est restée normale ³⁵².

Syphilis du foie, spirochétose ictérohémorragique: L'hyperlacticémie est de règle dans la syphilis du foie ³⁹¹⁻¹⁰⁸²⁻⁸⁰¹⁻¹¹⁶² ainsi que dans la spirochétose ¹¹⁶².

Atrophie jaune aiguë du foie: La lacticémie est particulièrement élevée ⁷³⁷⁻¹²⁵⁴. Dans un cas d'atrophie chronique étudié par NOAH ¹²⁵⁴ la lacticémie n'a dépassé la normale que 12 heures avant la mort.

Cirrhoses: La lacticémie serait normale ou à peine augmentée au dire de certains auteurs ⁴¹²⁻³⁵²⁻⁸⁴⁴, tandis que d'après d'autres (2), elle serait nettement augmentée; d'après CALABRESI ²²³ notamment l'hyperlacticémie est constante et considérable dans la cirrhose de LAENNEC. La divergence des résultats peut s'expliquer par la nature de l'agent causal de la cirrhose, et par les phénomènes secondaires dont elle est accompagnée. Dans la maladie de BANTI (3) ⁷³⁷⁻¹⁵²⁰ l'hyperlacticémie peut aussi reconnaître l'anémie pour cause. Dans le diabète bronzé la lacticémie a été trouvée normale ³⁹¹ ou fortement augmentée ⁴¹².

Foie cardiaque: L'hyperlacticémie est fréquente (4) et ce n'est pas surprenant puisque le besoin d'oxygène qui caractérise les troubles circulatoires des cardiaques est à lui seul une cause d'hyperlacticémie. BECKMANN ¹⁰⁶ a rapporté au foie seul l'hyperlacticémie des cardiaques; mais l'hyperlacticémie n'est pas proportionnelle au degré de congestion hépatique ¹⁰⁹⁶; PERGER ¹³³⁷

(1) SOTGIU retrouve ce phénomène dans un cas d'hépatite chronique et dans un cas de maladie de HANOT.

(2) ¹⁴⁸¹⁻⁷³⁷⁻⁸⁹²⁻³⁹¹⁻⁸⁰¹⁻¹³⁸⁶.

(3) On a pu signaler une lacticémie normale dans un cas de thrombose portale ⁷³⁷.

(4) ⁹⁻¹⁰⁸²⁻¹¹⁶²⁻²²³.

pense que l'hyperlacticémie est surtout due à un défaut de resynthèse de l'acide lactique au niveau des muscles. Il nous semble que le foie peut intervenir à un double titre dans la genèse d'une lacticémie élevée lorsqu'il y a foie cardiaque ; il souffre d'un besoin d'oxygène général, et il doit être moins apte à faire disparaître l'acide lactique par resynthèse.

Cancer du foie : L'hyperlacticémie qui existe dans certaines formes de cancer ¹⁶¹⁴⁻²⁰³, mais qui n'accompagne pas tous les cancers, a été rapportée par BÜTTNER, entre autres causes possibles ²⁰⁴ à une atteinte hépatique ²⁰³. ADLER et LANGE ⁹ sont plus précis dans leurs conclusions : pour eux l'hyperlacticémie au cours d'un cancer est la signature d'une métastase du foie. Tous les auteurs (1) sont d'accord pour noter l'existence d'une lacticémie élevée dans les cancers primitifs ou secondaires du foie. La différence artério-veineuse de l'acide lactique a pu atteindre 6 cg. par litre ⁶⁹⁴.

Diverses autres affections hépatiques ont encore été étudiées au point de vue de leur influence sur la lacticémie ; en particulier il a été constaté de l'hyperlacticémie dans les abcès du foie ¹¹⁶², dans la distomatose ¹¹⁶², dans le kyste hydatique ⁸⁰¹, dans le cancer des voies biliaires ¹⁵²⁰.

Il résulte de l'étude qui précède que dans certaines affections hépatiques la lacticémie est constamment augmentée, dans d'autres, elle peut être augmentée ou invariée, enfin, il en est où la lacticémie ne paraît jamais anormale. Il nous semble donc impossible de retenir l'opinion des auteurs qui ont cherché à grouper leurs résultats en affirmant que les « hépatiques » présentaient ou ne présentaient pas une hyperlacticémie basale. Plusieurs auteurs ont pensé que les modifications de la lacticémie pouvaient servir au pronostic des affections hépatiques : la lacticémie varierait parallèlement à l'état clinique du malade ¹⁴⁸¹, elle augmenterait seulement dans les cas graves ¹⁶⁴⁰ ; l'hyperlacticémie ne serait souvent qu'une modification préagonique du métabolisme ¹²⁸⁹.

(1) 352-1481-737-391-1162-223-694.

C. — Les épreuves d'hyperlacticémie provoquée chez les hépatiques.

Puisque le foie, même malade, peut le plus souvent faire disparaître l'acide lactique sanguin de façon normale, on pouvait se demander si les lésions du foie ne rendraient pas cet organe moins capable de faire disparaître l'acide lactique circulant au cas où celui-ci serait brusquement augmenté. Interroger la fonction hépatique par l'étude du mode de disparition de l'acide lactique surajouté, tel est le but des épreuves que nous allons maintenant analyser.

a) **Injection intra-veineuse de lactates.** — C'est le type d'épreuves qui fut tout d'abord proposé (1). L'épreuve de BECKMANN ¹⁰⁶ consiste à injecter de faibles quantités de lactate, quantités insuffisantes pour modifier la lacticémie d'un sujet normal. BECKMANN injecte 20 cm³ d'une solution 0,2 N de lactate de sodium, ce qui correspond à 0,36 g. d'acide lactique. D'après BECKMANN les sujets dont le foie est malade présenteraient de l'hyperlacticémie après l'injection, hyperlacticémie dont le niveau et la durée seraient proportionnels à la gravité de l'atteinte des sujets. De fait, BECKMANN confirme son opinion par de nombreux résultats personnels ; v. BERGMANN ¹¹³ aurait observé une épreuve positive chez un sujet normal après un simple abus d'alcool. PELLICIOTA ¹³³¹ trouve que l'épreuve de BECKMANN suffit à provoquer chez le sujet normal une élévation perceptible de la lacticémie et que l'hyperlacticémie est plus marquée et plus durable chez les hépatiques. Par contre, il y a des cas d'atteinte hépatique indubitable dans lesquels l'épreuve de BECKMANN n'a été suivie d'aucune hyperlacticémie ¹⁰⁸²⁻²²³.

La transposition de l'épreuve de BECKMANN à l'étude du fonctionnement hépatique chez le cheval a été réalisée par ROSS ¹⁴¹⁸ qui injectait 40 cm³ d'une solution de lactate de sodium à 3 % (1 g. d'acide lactique) par 100 kg. d'animal.

D'autres épreuves du même ordre ont été proposées, mais

(1) HESSE et HAVEMANN ⁶⁹⁹ avaient proposé en 1922 d'étudier la fonction hépatique d'après les variations de la glycémie consécutives à l'ingestion de lactates.

consistant en l'injection de fortes quantités de lactates : 3 g. de lactate de Na (2,4 g. d'acide lactique) dissous dans 50 cm³ d'eau et injectés en 10 minutes ⁹ ; 4 g. d'acide lactique (sous forme de sel de sodium) dissous dans 20 cm³ d'eau (épreuve de SCHUMACHER ¹⁴⁸¹) 4 à 13 g. d'acide lactique (sous forme de sel de Sodium ³⁷⁰) ; 0,36-0,63 g. d'acide lactique sous forme de sel de sodium par kg., soit une vingtaine de grammes d'acide lactique pour un homme normal ⁶⁷¹⁻¹⁵²⁰. Dans l'ensemble, ces épreuves aboutissent au résultat que le retour à la lacticémie initiale est retardé chez les sujets atteints d'affections hépatiques (sauf dans les cas bénins d'après DIETRICH et ZEYEN ³⁷⁰) ; d'après SCHUMACHER ¹⁴⁸¹, l'augmentation de la lacticémie consécutive à l'injection serait plus forte chez les hépatiques que chez les sujets normaux. Pourtant CALABRESI et SCHWARZ ²²³ considèrent l'épreuve de SCHUMACHER comme peu sensible et rapportent un cas mortel d'angiocholite où l'épreuve a été négative. Si, dans certains cas, la courbe d'hyperlacticémie provoquée par l'épreuve de SCHUMACHER est très différente chez un sujet normal et chez un hépatique, l'existence de courbes intermédiaires semblables pour les malades et les sujets sains rend impossible l'interprétation de l'épreuve de SCHUMACHER ⁸⁴⁴.

DIETRICH et ZEYEN ³⁷⁰ ont mesuré en même temps les variations des échanges respiratoires consécutives à une forte injection de lactates. Chez les hépatiques l'organisme malade ne peut utiliser que peu d'acide lactique pour la formation de glycogène, le reste de l'acide étant détruit par combustion ; en effet, on trouve chez les hépatiques des valeurs d'oxygène consommé correspondant à une combustion de 50-70 % de l'acide injecté, alors que les sujets normaux n'en comburent qu'environ 30 %. Le cation Na⁺ libéré par combustion de l'anion lactique fixe du gaz carbonique, ce qui diminue le quotient respiratoire du sujet en expérience ; d'après PELLICCIOTA ¹³³² l'abaissement du quotient respiratoire consécutif à l'injection de 0,4 g. de lactate de sodium serait plus faible mais plus prolongé chez les hépatiques que chez les sujets normaux.

b) Ingestion de lactates. — L'administration de lactates par voie buccale, proposée par MARGRETH ¹⁰⁷², présente l'avantage de faire passer directement par le foie la presque totalité de l'acide lactique administré, mais les résultats de cette épreuve

sont naturellement fortement influencés par les conditions de la circulation hépatique : le lactate ingéré arrive au foie par la veine porte et si la circulation est ralentie dans ce vaisseau (stase portale) la distribution de l'acide lactique sera retardée. En fait, une telle épreuve mesure moins le pouvoir glycogénoformateur de la cellule hépatique que le degré de stase portale, lui-même conditionné au moins en partie par les altérations du foie. KAYSER et MASIVUS ⁸⁴⁴ montrent qu'après l'ingestion de 10 g. d'acide lactique (sous forme de lactate) la lacticémie passe par un maximum 40 minutes après l'ingestion et revient à la valeur initiale en moins d'une heure ; la même épreuve pratiquée chez des sujets atteints de cirrhose ou présentant un foie cardiaque montre que le maximum de lacticémie n'est atteint qu'au bout de une à deux heures et que le retour à la lacticémie initiale est retardé. En l'absence de stase portale, l'épreuve d'ingestion de lactates peut aussi donner un résultat positif lorsque le fonctionnement hépatique est mauvais (ictère catarrhal). La comparaison faite chez un même sujet, des épreuves d'administration de lactates par voie buccale et par voie veineuse pourrait permettre de distinguer si le pouvoir glycogénoformateur du foie est atteint (les deux épreuves sont positives) ou si les troubles hépatiques observés peuvent être rapportés à la seule stase portale (seule l'épreuve d'ingestion est positive) ⁸⁴⁴.

c) **Travail musculaire.** — Cette épreuve ainsi que celles dont l'exposé va suivre se distingue des précédentes par le fait que l'hyperlacticémie que l'on vise à produire et dont on mesure les variations comparées chez les sujets normaux et chez les pathologiques est d'origine endogène.

Pour un même travail, suffisamment intense (1) l'hyperlacticémie observée chez les hépatiques est plus élevée et plus durable que chez les sujets normaux ³⁹¹⁻⁸⁰¹ ; la différence entre les teneurs en acide lactique de l'artère et de la veine correspondante est du même ordre de grandeur chez les sujets normaux et les hépatiques, qu'elle soit mesurée sur les vaisseaux des muscles au repos ou des muscles en activité ³⁹¹⁻⁶⁹⁴.

(1) Un travail de 700 kgm. est insuffisant à augmenter la lacticémie des hépatiques comme des sujets normaux ¹²⁸⁹.

d) **Injection sous-cutanée d'adrénaline.** — LOEB, REEVES et GLASIER ⁹⁹⁴ qui ont les premiers étudié l'influence des injections d'adrénaline sur la lacticémie des hépatiques, ont abouti au résultat paradoxal d'une courbe d'hyperlacticémie moins élevée chez les hépatiques que chez les sujets normaux. Ces résultats ont été infirmés par la suite (1) : l'adrénaline provoque une hyperlacticémie plus élevée et plus durable chez les hépatiques ^{798,1246}. Comme l'hyperglycémie adrénalinique est moindre chez les hépatiques que chez les sujets normaux, il en résulte que les premiers présenteront une dissociation particulièrement marquée des courbes d'hyperglycémie et d'hyperlacticémie.

e) **Administration de sucres.** — Bien que les effets des sucres sur la lacticémie soient sujets à discussion (voir p. 59) et mettent en jeu des phénomènes complexes, certains auteurs ont cherché à mettre en évidence une différence de comportement entre les hépatiques et les sujets normaux vis-à-vis de l'administration de sucres. L'injection intra-veineuse de glucose provoquerait chez les hépatiques une augmentation plus marquée de la lacticémie ⁴¹². Dans quelques cas seulement d'affections hépatiques NOAH ¹²⁵⁴ observe de l'hyperlacticémie consécutive à l'ingestion de glucose ou de galactose. D'après d'autres auteurs, les hépatiques se comportent vis-à-vis des sucres comme les sujets normaux soit qu'il n'y ait d'hyperlacticémie ni chez les sujets normaux ni chez les hépatiques ¹²⁸⁹, soit que l'augmentation observée soit du même ordre de grandeur dans les deux cas ¹²⁹³.

Le mécanisme du comportement particulier facultatif du foie dans le métabolisme lactique des hépatiques semble résider dans un trouble de la resynthèse du glycogène ⁵⁰⁷; ce trouble peut être imputé soit à une lésion de la cellule hépatique ¹⁵⁷⁹, par trouble spécifique ou par trouble de la respiration cellulaire, soit à une lésion de l'organe, due, par exemple, à un trouble de la circulation qui, respectant la cellule, la rend néanmoins incapable de réaliser normalement la réaction de PASTEUR. A côté d'un trouble probable de la resynthèse, on peut aussi supposer

(1) SORGU ¹⁵²⁴ remarque que les réponses à l'adrénaline sont fortement subordonnées à des facteurs individuels, tels que l'orientation neuro-endocrinienne.

que le foie malade serait capable de former de l'acide lactique *in vivo* ²²³.

Dans quelle mesure les renseignements apportés par l'étude du métabolisme lactique chez les hépatiques corroborent-ils ceux que fournissent les autres tests classiques des fonctions du foie ? (1)

a) *Tests de la fonction glycogénique* : l'épreuve de la galactosurie provoquée donne des résultats souvent comparables à ceux que fournit l'épreuve de surcharge lactique ¹⁰⁶ (2), et à ceux que fournit la réponse lacticémique au travail musculaire ⁸⁰¹.

b) *Tests de la fonction biligénique* : il n'y a pas de parallélisme étroit entre la bilirubinémie et la lacticémie basale chez les hépatiques ¹⁶⁴⁰⁻⁹⁹⁴ ; il y aurait parfois parallélisme entre les variations de la bilirubinémie et de la lacticémie dans certaines hépatites évoluant favorablement ¹⁵²⁰. Entre l'urobilinurie et la lacticémie basale des hépatiques, il y aurait un certain parallélisme ¹⁰²⁰ bien que HOCHREIN et MEIER ⁷³⁷ citent un cas d'ictère catarrhal avec forte urobilinurie et lacticémie normale et un cas d'atrophie jaune aiguë du foie avec urobilinurie faible et lacticémie basale élevée. Il ne paraît pas y avoir de relation entre la cholestérolémie et la lacticémie des hépatiques ³⁵²⁻⁷³⁷.

c) *Tests de la fonction chromagogue* : MIZUNO ¹¹⁶² observe un parallélisme entre les valeurs de la lacticémie et le test à l'azorubine S. BECKMANN ¹⁰⁶ note une concordance entre l'épreuve de surcharge lactique qu'il a proposée et l'épreuve à la tétrachlorophénolphtaléine, tandis que SNELL et ROTH ¹⁵²⁰ n'observent que rarement de concordance entre l'épreuve de surcharge lactique, dont ils sont les auteurs, et le test à la bromosulphaléine.

L'étude simultanée de la lacticémie (hyperlacticémie adrénalinique) de la galactosurie provoquée, de la bilirubinémie et de l'élimination du Rose Bengale a été faite par NITZESCU et GONT-

(1) On ne peut s'attendre à une concordance absolue, une maladie hépatique pouvant altérer de préférence certaines fonctions du foie plutôt que d'autres.

(2) Dans des résultats non publiés, nous ne trouvons de concordance que dans un cas sur trois étudiés ⁸⁴⁵.

ZEAL¹²⁴⁶. Sur 20 cas observés, les épreuves n'ont été toutes concordantes que dans 6 cas ; l'hyperlacticémie provoquée n'a fait défaut que dans 3 cas, et les auteurs considèrent que, à en juger par la clinique, la réponse lacticémique à l'adrénaline est une des épreuves les plus fidèles du fonctionnement hépatique.

En résumé, au cours de certaines affections hépatiques, il apparaît parfois d'importantes quantités d'acide lactique dans l'urine ; l'augmentation de la lacticémie basale est moins constante qu'on aurait pu le supposer ; l'hyperlacticémie est nette surtout dans les formes sévères. Les hépatiques métabolisent souvent moins bien l'acide lactique que les sujets normaux, ce qui est à l'origine de plusieurs tests de la fonction hépatique.



CHAPITRE III

AFFECTIONS DES MUSCLES

Quelle que soit la pathogénie de ces affections, il a paru légitime de les grouper en raison du rôle important que joue le muscle dans le métabolisme lactique. Les maladies s'accompagnant de mouvements anormaux sont étudiés d'abord, puis la myasthénie et les myopathies.

Dans la *maladie de Parkinson*, on a noté de l'hyperlacticémie⁷⁹²⁻¹⁵⁴⁷ ou une lacticémie inchangée¹⁶⁰⁶⁻¹⁶⁸⁶⁻⁸⁴⁵. La teneur en acide lactique du liquide céphalo-rachidien est inchangée¹⁷⁰⁸. L'hyperlacticémie due au travail musculaire est plus marquée et plus durable que chez les sujets normaux¹⁵⁴⁷. FROMENT et VEL-LUZ⁵²⁷ ont pu isoler de l'acide lactique à partir de l'urine des parkinsoniens, ce qui fait supposer que la lacticurie de ces malades est assez marquée.

Dans la *chorée*, il y a généralement augmentation de la lacticémie⁹⁵⁸⁻¹⁵⁴⁷⁻⁸⁴⁵; l'hyperlacticémie consécutive à l'effort musculaire est plus marquée et plus durable que chez les sujets normaux¹⁵⁴⁷. Dans un cas de chorée gravidique, l'urine a été examinée, et de l'acide lactique a pu en être isolé¹⁵⁸⁴.

Dans l'*épilepsie* et les crises épileptiformes, la lacticémie a été trouvée normale¹⁶¹⁴ ou augmentée⁷⁹²⁻²²³. Dans le liquide céphalo-rachidien, des valeurs élevées ont été observées⁸⁶⁵⁻¹⁰⁸; entre les accès, les valeurs ont été trouvées normales¹⁷⁰⁸, aussitôt après les crises elles sont augmentées¹²³⁵. La présence d'acide lactique dans l'urine des épileptiques a été constatée dès 1891 par ARAKI²⁶; des teneurs de 20 à 40 cg. par litre ont été observées¹⁶⁵⁶.

Dans l'*éclampsie* (1) ZWEIFEL (1905)¹⁷²²⁻¹⁷²³ nota la présence

(1) Pour l'éclampsisme (voir p. 194).

d'acide lactique dans le sang de la mère et du fœtus, dans l'urine et le liquide céphalo-rachidien de la mère ; il voulut voir dans l'acide lactique l'agent causal des convulsions ; TEN DÛSSCHATE ¹⁵⁸⁴ confirma les résultats de ZWEIFEL mais montra que l'augmentation de la teneur en acide lactique observée chez les éclamptiques pouvait être la conséquence des convulsions. L'hyperlacticémie a toujours été confirmée dans l'éclampsie ¹⁴⁷⁹⁻⁸⁵⁸⁻⁸⁵⁹⁻¹⁵²⁹⁻¹⁷²⁴.

Dans le *tétanos*, BEHRENDT et HELM ¹⁰⁸ ont trouvé des lacticémies normales, tandis que MADER ¹⁰⁵⁰ les trouve augmentées. Dans le *tétanos* du cheval GRZYCKI ⁶²⁴ voit la lacticémie s'abaisser d'abord puis monter brusquement peu avant la mort. La *tétanie* sera étudiée avec les troubles parathyroïdiens (p. 184).

Myasthénie. — La lacticémie basale est le plus souvent augmentée ¹¹⁴⁻⁵¹⁹⁻⁸¹¹⁻²⁶⁻¹⁰⁶⁰ ; parfois elle est normale ou subnormale ⁶⁰⁻¹³⁷⁶⁻¹³⁷⁷ ; il s'agit sans doute de formes moins graves, car la gravité des cas semble influencer sur les troubles du métabolisme lactique ¹¹⁴. Bien que LICHTWITZ ait trouvé normale l'hyperlacticémie consécutive à l'effort musculaire, il semble que, dans la myasthénie, les épreuves d'hyperlacticémie provoquée soient toutes positives, même si la lacticémie basale est normale ¹³⁷⁷ : hyperlacticémie d'effort ⁸⁰⁻¹³⁷⁷, surcharge lactique ¹³⁷⁷, hyperlacticémie adrénalinique ⁵²⁰⁻¹³⁷⁷.

L'acide lactique a été isolé des urines des myasthéniques par KAUFFMANN ⁸³⁷.

Bien que le foie puisse être lésé dans la myasthénie, il semble que le trouble du métabolisme lactique réside moins à ce niveau, comme le veulent REUTER et ZIMMERMANN ¹³⁷⁷, qu'au niveau du muscle. Le muscle des myasthéniques déverse dans le sang plus d'acide lactique que le muscle normal ¹¹⁴. La circulation intramusculaire n'étant pas modifiée dans la myasthénie, on est obligé d'admettre que le trouble est le fait d'une altération de la cellule musculaire ³⁹¹ et résiderait dans une mauvaise utilisation de l'oxygène ⁸⁰¹.

Myopathies. — Dans deux cas de myopathie, du type LEYDEN-MÆBIUS et du type pseudohypertrophique, nous avons noté des lacticémies à la limite supérieure de la normale ⁸⁴⁵ ; CRUZ ³²⁴ trouve au contraire des valeurs augmentées dans 3 cas de dys-

trophie musculaire progressive et signale une réponse exagérée à l'épreuve de l'hyperlacticémie d'effort (LICHTWITZ ⁹⁷⁷ en 1914 avait obtenu une réponse normale); la réponse à l'injection d'adrénaline est normale ⁸⁰¹. La teneur en acide lactique du muscle de myopathie est normale ³⁴⁵.

Dans un cas de *myatonie congénitale* (Maladie de OPPENHEIM), la lacticémie a été trouvée légèrement augmentée ²²³. Dans l'*hémiplegie* spasmodique, la lacticémie du membre contracturé a été trouvée tantôt plus élevée ¹⁶¹⁴, tantôt plus basse ²²³ que celle du membre homologue. Dans la *paralysie hémoglobinurique* du cheval la lacticémie est élevée, et la réponse à l'effort musculaire est exagérée ²²⁸; CARLSTRÖM ²²⁸ pense pouvoir rendre l'acide lactique responsable des symptômes observés (l'alimentation glucidique aggrave les symptômes).

Dans la schizophrénie, LOONEY et CHILDS ^{1030 1031} ont parfois observé de l'hyperlacticémie qu'ils ne mettent pas en rapport avec la *catatonie* présentée par les malades.



CHAPITRE IV

MALADIES DE LA NUTRITION MALADIES ENDOCRINIENNES. AVITAMINOSES

Diabète.

Le dosage de l'acide lactique dans le sang ou les liquides biologiques des diabétiques est influencé par la présence de corps cétoniques, et la non élimination de ces derniers expliquerait dans certains cas que des lacticémies élevées aient été rencontrées chez le diabétiques ⁴¹²⁻⁸⁷³⁻¹³⁵⁶⁻²⁵ alors que d'autres fois la lacticémie a été trouvée normale ²⁶³⁻²⁶⁴⁻²²³⁻³⁹⁸⁻⁶⁹³. L'acidose diabétique n'est pas un facteur d'hyperlacticémie ²⁵⁸. Dans le diabète avec acidose il y aurait abaissement de la lacticémie. Le rapport érythroplasmatique peut être modifié ; l'augmentation porte sur les globules ¹⁵²⁴. L'administration de lactates provoque chez le diabétique une hyperlacticémie du même ordre que celle observée chez le sujet normal ^{222-223-671 bis} ; pourtant DIETRICH et ZEYEN ³⁷⁰ ont noté une élimination retardée du lactate administré et une tendance à la diminution du quotient d'oxydation.

Le travail musculaire violent provoque de l'hyperlacticémie chez le diabétique ⁹⁷⁷⁻⁷²⁷⁻⁷⁰⁰ ; celle-ci serait souvent plus marquée et plus prolongée que chez l'homme normal ⁸⁷³⁻⁵⁷⁰. D'après COLLAZO et BARBUDO ²⁶⁰ l'exercice modéré produit une augmentation de la lacticémie plus faible que chez les sujets normaux, et dans l'acidose il pourrait même y avoir diminution de la lacticémie après exercice.

L'hyperlacticémie adrénalinique existe chez le diabétique, elle est souvent moins marquée que chez le sujet normal ⁹⁹⁴. L'hormone corticale provoque une augmentation transitoire de la lacticémie chez le diabétique ¹⁰⁰.

L'hyperlacticémie consécutive à l'administration de glucose

a la même valeur que chez le sujet normal ⁸²⁹⁻²²²⁻²²³⁻⁵⁰¹⁻¹³⁹³; d'après d'autres auteurs, elle serait diminuée, ou ferait défaut (1) ⁸⁷³⁻²⁷⁶; s'il y a acidose, l'hyperlacticémie serait accentuée ¹³⁹³. L'administration de saccharose provoque une augmentation notable de la lacticémie ²⁶³; l'administration de dihydroxyacétone provoque une hyperlacticémie moindre que chez le sujet normal ⁷⁷⁹.

Le jeûne, dans le diabète, est sans effet sur la lacticémie; il l'élève cependant parfois, mais ne l'abaisse jamais comme c'est le cas chez le sujet normal ⁸⁷³.

L'insuline augmenterait la lacticémie du diabétique ¹⁵⁹⁴⁻¹⁶¹⁴⁻⁸²⁹⁻²⁰¹, mais cette augmentation est inconstante ¹⁵⁹⁴⁻¹⁶¹⁴ et dépendrait surtout du degré de l'hypoglycémie atteint plus que de l'intensité de la chute. Certains auteurs n'observent jamais d'augmentation ¹¹²¹ ou trouvent même une diminution de la lacticémie ²⁶³⁻¹⁶²¹. Il est probable que, comme chez les sujets normaux, l'insuline agit d'abord en provoquant une chute de la lacticémie, puis il y aurait une adrénalino-sécrétion et hyperlacticémie secondaire. L'insuline diminue l'extra-oxygène consommé à la suite de l'administration de lactates ³⁷⁰. L'insuline augmente l'hyperlacticémie provoquée par administration de dihydroxyacétone au diabétique ⁷⁷⁹.

La question de la glycolyse dans le sang des diabétiques est intéressante, mais rares sont les auteurs qui ne se sont pas contentés de doser le sucre réducteur disparu et qui ont dosé aussi l'acide lactique formé ²⁴⁴⁻⁷⁹⁴⁻³⁹⁸. De l'ensemble des travaux effectués, il paraît ressortir que dans le diabète la diminution relative de la glycémie (c'est-à-dire la diminution rapportée à la valeur de la glycémie initiale) est abaissée ⁹⁶⁰⁻³⁵¹⁻³⁹⁸, tandis que la vitesse de la glycolyse est normale ou même augmentée ¹⁰⁴⁴⁻²⁴⁴⁻⁵¹⁻¹⁰⁴³⁻⁷⁹⁴⁻³⁹⁸. Les résultats opposés obtenus par certains auteurs (2) doivent tenir à des différences dans les conditions

(1) FOLCH et CARRASCO-FORMIGUERA ⁵⁰¹ ont observé une diminution de la lacticémie après ingestion de glucose dans un diabète grave, mais les écarts qu'ils observent sont compris dans les limites qu'ils assignent aux variations physiologiques.

(2) MAURIAC ¹⁰⁹¹ trouve une diminution relative normale de la glycémie; THALHIMER et PERRY ¹⁵⁹⁰ trouvent une vitesse de glycolyse diminuée.

opératoires (durée, température, sang défibriné ou addition d'anticoagulants).

L'urine des diabétiques peut contenir des quantités notables d'acide lactique. BOUCHARDAT ¹⁶² fut le premier à observer ce fait (1875) lorsque la glycosurie est abondante, et aussi dans les cas où l'urine sucrée pouvait être infectée par des germes d'origine interne (vessie infectée) ou externe (urines conservées longtemps à l'air). KAUFFMANN-COSLA et ROCHE ⁸³⁸ trouvent dans l'urine des diabétiques des teneurs en acide lactique 3 à 10 fois supérieures aux teneurs normales (30 à 80 mg. par 24 heures au lieu de 8 à 10 mg.) GLAESSNER ⁵⁹⁵ au contraire avait trouvé que les diabétiques n'excrétaient pas d'acide lactique.

L'ingestion de lactate de sodium chez les diabétiques n'a pas provoqué de lacticurie ¹²²⁴, tandis que l'ingestion d'acide lactique en provoque ¹⁵²⁶. BAER et BLUM ⁶⁶ ont observé la présence d'acide lactique dans l'urine après administration d'acide isobutyrique. L'administration de lactate de sodium au diabétique augmente la glycémie ⁹²⁰ et la glycosurie ⁴³⁹.

D'autres formes de diabète ont été envisagées au point de vue de leur métabolisme lactique, le diabète provoqué par pancréa-tectomie (voir p. 148), le diabète asphyxique, le diabète par piqûre du plancher du 4^e ventricule, enfin le diabète par emploi de phlorizoside.

Le diabète asphyxique s'accompagne de lacticurie ⁵⁹⁵ de même que le diabète déclenché par la piqûre du bulbe ¹²²⁷; celle-ci provoque aussi l'augmentation de la teneur en acide lactique du foie ¹⁴³⁸.

f L'action du phlorizoside sur le métabolisme lactique a donné lieu à des travaux contradictoires : MANDEL et LUSK ¹⁰⁵³ signalent que l'acide lactique normal disparaît du sang et que même l'intoxication phosphorée ne permettrait pas son apparition dans le sang, ou dans l'urine. L'acide lactique ingéré serait transformé en glucose, lequel est excrété en surplus ¹⁰⁵³⁻¹³¹⁸⁻³²⁸; l'acide *l*-(+)-lactique est totalement transformé en glucose, l'acide racémique n'est transformé que pour moitié, l'autre moitié étant oxydée ¹⁰⁵³.

Des travaux plus récents ont montré qu'une dose élevée de phlorizoside (2 g. au lapin) provoquerait de l'hypolacticémie ¹⁷¹¹, tandis que des doses plus faibles provoqueraient de l'hyperlacti-

cémie (1) ¹⁵⁹²⁻¹²⁸²⁻¹²⁸³. Le muscle continue à déverser de l'acide lactique dans le sang, et le foie à en retirer chez l'animal phlorizosidé ⁷¹⁷.

Les contractions musculaires produites par la strychnine entraînent chez l'animal phlorizosidé une hyperlacticémie presque aussi importante que chez l'animal normal ⁹⁹⁶ ; l'hyperlacticémie par surcharge de lactate est diminuée par le phlorizoside ¹⁵⁴⁵. L'administration de glucose ⁵⁵² ou d'insuline ²⁹⁴ influence peu la lacticémie de l'animal phlorizosidé. L'administration d'adrénaline produit de l'hyperlacticémie ¹²⁸⁴ ; la répétition de l'injection est inefficace par suite de l'épuisement du glycogène ⁵⁷⁵. Au cours de la narcose à l'éther, l'hyperlacticémie est moins marquée chez l'animal phlorizosidé que chez l'animal normal ⁵⁵².

MORACZEWSKI et LINDNER ¹¹⁷¹ notent une augmentation de la lacticurie après administration de phlorizoside à l'homme. D'après FÜRTH et ENGEL ⁵²⁵, au contraire, la lacticurie du lapin consécutive à l'administration de lactate n'est pas modifiée par le phlorizoside. L'augmentation relativement faible de l'acide lactique urinaire provoquée par l'injection intra-veineuse de fructose est accentuée par le phlorizoside ¹¹⁷².

En résumé, les travaux sur la lacticémie chez les diabétiques sont particulièrement contradictoires ; il paraît en résulter que le métabolisme lactique n'est pas systématiquement perturbé chez ces malades.

Maladies de la thyroïde.

a) *Maladie de Basedow*. — La lacticémie basale a été trouvée normale ¹⁶¹⁴⁻³⁹¹⁻⁵²⁰⁻¹¹⁶⁹⁻¹⁵⁸⁹⁻³³⁰⁻⁸³⁰⁻²⁵ ou augmentée ⁴¹²⁻¹²⁶⁻³⁹¹⁻²²³. Dans les cas où le métabolisme basal a été déterminé, il n'a pas été trouvé de parallélisme entre sa valeur et celle de la lacticémie ³⁹¹⁻²²³.

Après administration de lactate, la courbe d'hyperlacticémie a été le plus souvent trouvée normale ¹¹⁶⁹⁻²²³⁻³³⁰⁻¹⁵⁸⁹. KATO ⁸³⁰, cependant, note une durée plus longue de l'hyperlacticémie.

Après travail musculaire, la lacticémie subit une augmenta-

(1) Pourtant l'injection de 0,10 g. de phlorizoside au lapin a aussi provoqué de l'hypolacticémie ²⁸⁰⁻²⁸¹.

tion beaucoup plus forte chez le basedowien que chez le sujet normal ¹²⁶⁻³⁹¹⁻¹¹⁶⁹⁻³³⁰⁻¹⁵⁸⁹⁻⁸⁸⁵ ; la durée de l'hyperlacticémie n'est allongée qu'en raison de la valeur du maximum atteint ; le sang efférent des territoires musculaires en activité est particulièrement riche en acide lactique ³⁹¹.

L'adrénaline provoquerait chez les basedowiens (mais non chez les hyperthyroïdiens purs) une augmentation de la lacticémie plus marquée que chez les sujets normaux ⁵²⁰.

L'administration de glucose provoque une hyperlacticémie du même ordre de grandeur que chez les sujets normaux ⁵⁰¹⁻¹³⁹³.

b) *Myxœdème*. — Dans le myxœdème, la lacticémie paraît être normale ¹⁶¹⁴, mais la courbe d'hyperlacticémie par lactate serait prolongée ¹⁴⁵⁸.

Maladies des parathyroïdes.

a) *Tétanie infantile*. — Dans la tétanie latente ou dans les crises de tétanie, GYÖRGY, BREHME et BRAHDY ⁶²⁸ trouvent de l'hyperlacticémie ; JERVELL ⁷⁹² (1928) trouve une lacticémie normale et PARHON et URZICA ¹³¹⁰ trouvent de l'hypolacticémie. La lacticémie ne peut donc pas être directement en relation avec les parathyroïdes ; ses variations pourraient être dues à des phénomènes secondaires, alcalose, hypocalcémie.

b) *Maladie de Recklinghausen*. — L'hyperlacticémie consécutive à l'exercice musculaire est augmentée chez ces malades ; l'ablation de l'adénome parathyroïdien rend la réponse lacticémique normale ⁵⁷⁰.

Maladies des surrénales.

a) *Maladie d'Addison*. — La lacticémie et la lacticurie sont augmentées ¹⁰⁵⁸. L'hyperlacticémie d'effort est exagérée et prolongée ⁷⁹⁹ ;

b) *Hyperfonctionnement de la cortico-surrénale (interrénalisme)*. — La lacticémie est augmentée ¹⁰².

Maladies de l'hypophyse.

La réaction hyperlacticémique à l'exercice musculaire n'est pas modifiée dans les états pathologiques d'origine hypophysaire ⁵⁷⁰. Dans le syndrome adiposo-génital, la lacticémie n'est pas modifiée ²⁵.

Avitaminose " A "

L'avitaminose A du Rat n'a pas d'effet sur la lacticémie ⁹¹⁰.

Avitaminose " B "

L'avitaminose globale des chiens soumis à un régime carencé s'accompagne d'une augmentation du carbone urinaire incomplètement oxydé ; cette augmentation peut être rapportée en partie à la lacticurie observée dans cet état ¹⁴¹⁷⁻⁸³⁸. Quoique PERRETTI et PORRAZZO ¹³³⁶ récemment n'aient pas trouvé, au point de vue de la lacticurie, de différence entre des rats normaux et des rats en avitaminose B₁, même après administration de lactates, les modifications importantes de la lacticémie, observées dans le *Béri-béri* et dans l'*avitaminose B expérimentale*, permettent de se demander si la carence en vitamine B n'intervient pas pour une part importante dans l'hyperlacticurie des animaux en carence globale.

Le Béri-béri en effet s'accompagne d'une augmentation de la lacticémie ¹⁵⁷⁷⁻⁸⁴²⁻²⁵ que l'on retrouve aussi dans l'avitaminose B expérimentale ²⁶⁷⁻¹²²²⁻⁶⁸²⁻¹³⁶²⁻²⁶⁹⁻²⁷¹⁻¹²⁴⁷⁻⁹¹⁰. Les modifications de la lacticémie reviennent surtout à la carence en vitamine B₁ ²⁷² ; elles sont beaucoup moins nettes dans l'avitaminose B₂ ²⁷². Les extraits de levure ²⁶⁹⁻²⁷¹⁻¹²⁴⁷ ainsi d'ailleurs que l'insuline ²⁶⁹⁻²⁷¹ abaissent la lacticémie.

L'administration à l'animal de vitamine B₂ provoquerait un abaissement de la lacticémie et de la glycémie ²⁷⁰. Les animaux recevant de la vitamine B₁ à l'exclusion des autres facteurs B présentent une lacticémie considérable, qui pourrait être attribuée à l'absence des flavines ⁹¹⁰.

Après administration de lactates, l'hyperlacticémie est plus marquée et plus durable que chez le sujet normal ⁶⁸⁰. Le travail

musculaire augmente davantage la lacticémie du béribérique que celle du sujet normal, et le muscle cède plus lentement au sang l'acide lactique qu'il a formé ⁷⁷⁰⁻⁶⁷⁹⁻⁶⁸².

La concentration est également augmentée dans les organes ²⁶⁹ et, après administration de lactates, elle est plus augmentée que chez le sujet normal ⁴⁸⁸. L'augmentation a été observée en particulier dans le muscle (1) ¹³⁶²⁻⁹⁴⁷⁻⁹⁴⁸⁻³⁹⁷⁻⁹⁴⁹ et surtout dans le cerveau ⁸⁶⁸. L'augmentation de la teneur du cerveau en acide lactique a paru surtout remarquable en raison des symptômes nerveux caractéristiques de l'avitaminose B. Cette teneur varie parallèlement à la lacticémie, mais non à la glycémie. Les parties inférieures de l'encéphale s'enrichissent plus en acide lactique que le cervelet ou les hémisphères cérébraux ⁸⁷⁰. Les troubles nerveux ont pu être rapportés à la teneur de l'encéphale en acide lactique ⁸⁷⁰, et GALVAO et FLORENCE ⁵⁶⁷ ont pu déterminer des troubles nerveux analogues à ceux de l'avitaminose, par inhalation de mélanges gazeux riches en acide carbonique qui ont provoqué aussi une accumulation élective d'acide lactique dans les parties inférieures de l'encéphale. Dans les tissus avitaminiques, SHERMAN et ELVEHJEM ¹⁴⁹⁴ ont noté la formation anaérobie d'acide lactique à partir du glucose ou du glycogène ; cette formation n'est pas influencée par la vitamine B₁.

Par quel mécanisme l'acide lactique s'accumule-t-il dans l'organisme, dans le cerveau en particulier au cours de l'avitaminose B₁ ? Les travaux de l'école de PETERS permettent de penser qu'il s'agit d'un trouble de l'oxydation des glucides, la vitamine B₁ étant indispensable à l'oxydation de l'acide pyruvique provenant de l'acide lactique. Voici les principaux faits expérimentaux qui permettent de comprendre l'influence de la vitamine B₁ sur le métabolisme lactique des organes : 1° la respiration du cerveau de pigeon en avitaminose B est normale (2) mais elle est fortement diminuée en présence de lactate ⁵⁷¹⁻⁵⁶⁵⁻⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁸ SHERMAN et ELVEHJEM ¹⁴⁹³ n'ont pu retrouver ces résultats sur le cerveau du poulet, mais ils ont montré l'abaissement de la respiration du cœur de poulet avitaminé et SAKAI ¹⁴³⁵

(1) LECOQ et DUFFAU ⁹⁴⁸ constatent une augmentation plus marquée encore dans le déséquilibre alimentaire provoqué par administration d'un régime très riche en galactose.

(2) Celle du foie et du muscle serait diminuée ¹²⁴⁵.

a montré, par ailleurs, l'activité diminuée de la déshydrogénase lactique du cœur avitaminique ; 2° La respiration, en présence de lactate, du cerveau du pigeon avitaminique est restaurée par addition de vitamine B₁ ¹⁴²²⁻⁵⁷¹ mais il n'y a pas disparition notable d'acide lactique ¹¹⁰⁸. La présence de pyrophosphate ou d' α -glycérophosphate est nécessaire à l'action de la vitamine ¹³⁴⁰ ; 3° Le cerveau avitaminique (mais non le cerveau normal) forme de l'acide pyruvique lorsqu'il est additionné de lactate ; la vitamine B₁ fait disparaître l'acide pyruvique ¹³⁴¹. Des conclusions intéressantes ont pu être déduites de l'action des inhibiteurs de la fermentation et de la respiration ¹³⁴⁰⁻¹³³⁹.

La glycolyse anaérobie des tissus avitaminiques est normale, la glycolyse aérobie est augmentée ¹²⁴⁵.

Avitaminose " C "

Le *scorbut expérimental* du cobaye ne s'accompagne que de modifications faibles ou nulles de la lacticémie ¹⁴⁹⁵⁻⁹¹⁰ ou de la lacticurie ¹⁴⁹⁷⁻¹⁴⁹⁵. La teneur des muscles en acide lactique est augmentée ³⁹⁶ ; une excitation qui, chez l'animal normal, ne modifierait pas la teneur du muscle en acide lactique l'augmente notablement chez le scorbutique ¹³⁰⁶. La formation aérobie et anaérobie de l'acide lactique est augmentée dans les tissus avitaminiques ¹⁵³⁵. Ces faits s'accorderaient avec l'observation selon laquelle l'acide lactique est oxydable par l'acide ascorbique ⁸¹². D'ailleurs la formation d'acide lactique est diminuée dans la bouillie musculaire additionnée d'acide ascorbique ¹⁷¹⁸.

Avitaminose " D "

La lacticémie a une valeur faible dans le *rachitisme* ⁶²⁸ et le pouvoir glycolytique du sang est diminué ⁵¹². L'acidose des rachitiques peut à elle seule expliquer ces faits. La teneur du muscle en acide lactique est sensiblement normale ³⁹⁵.

Dans l'*ostéomalacie*, au contraire, la lacticémie semble plutôt plus élevée que la normale ²²³. Des expériences anciennes avaient révélé la présence de fortes quantités d'acide lactique dans les os ¹⁶⁶¹ et dans l'urine ¹¹⁶⁸⁻⁹²⁶ des ostéomalaciques et l'on avait fait de cette substance la cause de la dissolution de la matière

minérale de l'os. Par la suite, l'acide lactique n'a pu être retrouvé dans l'urine des ostéomalaciques ¹⁴⁸⁷⁻⁷⁰¹ et NENCKI et SIEBER estiment que les travaux anciens avaient été exécutés avec une technique critiquable.

Divers.

Dans l'*obésité*, la lacticémie basale est normale, mais la lacticémie d'effort est plus marquée et plus durable que normalement ⁹¹⁴⁻¹¹⁰⁵. Il en est de même de l'hyperlacticémie consécutive à l'administration de glucose ⁷⁸⁶.

Chez les *arthritiques* et chez les *rhumatisants* des valeurs normales ont été trouvées pour l'acide lactique sanguin, urinaire et sudoral ²²⁰. Les effets favorables de la sudation ne tiennent donc pas à l'élimination de l'acide lactique et celui-ci ne joue aucun rôle dans les manifestations de ces affections.

En résumé, la seule maladie de la nutrition qui s'accompagne d'un trouble net du métabolisme lactique est l'avitaminose B₂ dans laquelle l'hyperlacticémie est de règle.



CHAPITRE V

MALADIES DIVERSES

Maladies du sang.

Anémie. — L'influence de l'anémie expérimentale sur la lactémie a déjà été passée en revue dans les pages qui traitent du besoin d'oxygène. Dans le symptôme clinique, anémie, étudié ici, le besoin d'oxygène se trouve interférer avec l'agent causal de l'anémie, aussi les effets résultants sur le métabolisme lactique peuvent-ils être variables. GYÖRGY, BREHME et BRAHDY⁶²⁸ ont observé une augmentation de la lactémie dans l'anémie du nourrisson. Mais dans l'anémie symptomatique⁷⁹² comme dans l'anémie pernicieuse⁷⁹²⁻³⁵² l'hyperlactémie n'apparaîtrait que si l'organisme est incapable de compenser par un accroissement du débit cardiaque le besoin d'oxygène engendré. D'autres auteurs n'ont pas trouvé de relation entre le degré de l'anémie et le taux de l'acide lactique sanguin⁵⁷⁸⁻²²³⁻²⁵. Les autres recherches faites chez les anémiques n'ont pas apporté de résultats nets : étude de la lacticurie¹⁴⁷⁸⁻³³², étude de la lacticorachie¹⁷⁰⁸, étude de la lactémie après ingestion de glucose¹³⁹³.

Leucémie. Syndromes pseudo-leucémiques. — La lactémie est, semble-t-il, normale chez les leucémiques⁵⁷⁸⁻²²³. Le pouvoir glycolytique du sang pourrait être altéré en raison du métabolisme particulier que présente les leucocytes ; les résultats sont pourtant contradictoires : HAHN⁶⁵¹, BURGER²⁰⁰ trouvent dans l'hyperleucocytose un pouvoir glycolytique augmenté et LÆWY et RICHTER¹⁰⁰⁶ un pouvoir glycolytique diminué, aussi bien dans l'hyperleucocytose que dans l'hypoleucocytose. D'après SCHMITZ et GLOVER¹⁴⁶⁵, le pouvoir glycolytique est surtout augmenté dans la leucémie myéloïde ; il ne le serait dans la leucémie lym-

phoïde que lorsque les cellules sont très jeunes ⁵⁹⁹. Dans la leucocytose ou la leucémie, la glycolyse anaérobie des granulocytes est 5 fois plus élevée que celle des lymphocytes ⁹⁷. Les leucocytes de leucémiques ne présentent pas de glycolyse aérobie ¹³³⁸.

La lacticurie des leucémiques a pu être trouvée notable ¹¹⁸²⁻⁷⁸⁵ mais le fait n'a pas été retrouvé ¹⁴³⁶⁻¹²²⁵⁻¹⁴⁷⁸.

Dans la maladie de Hodgkin, le métabolisme lactique ne semble pas présenter de troubles bien nets ⁴¹²⁻²²³.

Maladies des reins.

Les néphrites s'accompagnent fréquemment, mais non obligatoirement, d'une augmentation de la lacticémie et l'on a pu trouver des valeurs augmentées ⁷³⁷, des valeurs normales ¹³⁸⁶⁻²²³ ou même des valeurs tantôt augmentées, tantôt normales ⁷⁸²⁻¹³⁸⁰. D'après HARTMANN et DARROW ⁶⁷⁰ la lacticémie n'est augmentée que dans les néphrites aiguës, elle est normale dans les néphrites subaiguës, ou chroniques. Il pourrait y avoir un rapport entre l'hyperlacticémie et l'hyperazotémie ^{248-227 bis}. Comme chez les sujets normaux, la lacticémie veineuse est un peu supérieure à la lacticémie artérielle ⁶⁹⁴. La courbe d'hyperlacticémie consécutive à l'injection de glucose est normale chez les brightiques ¹³⁹³.

Lorsqu'il y a hyperlacticémie au cours des néphrites, quelle peut en être la cause ? La rétention d'acide lactique ⁷⁹²⁻²⁴⁸ ne peut jouer qu'un rôle minime vu le peu d'importance de la lacticurie normale ; la lésion rénale pourrait augmenter la glycolyse dans le tissu rénal ⁸²⁵ ; le besoin d'oxygène peut être invoqué dans certains cas ; enfin l'hyperchlorémie peut provoquer de l'alcalose, cause d'hyperlacticémie ²²³. Inversement l'acide lactique pourrait contribuer à l'acidose des brightiques.

L'hyperlacticémie ne peut évidemment être la cause des phénomènes urémiques, mais ses variations seraient en rapport avec l'évolution clinique de la maladie et pourraient parfois être un meilleur témoin de l'évolution des phénomènes urémiques que l'azotémie ⁷⁹².

Maladies infectieuses.

La lacticémie a été trouvée augmentée par JERVELL ⁷⁹² dans un cas de *pyohémie* et dans un cas de *typhoïde*, par HOCHREIN et MEIER ⁷³⁷ dans l'*endocardite fébrile* et dans l'*angine grave*. Des valeurs élevées peuvent être rencontrées dans un grand nombre de maladies infectieuses ⁹⁹²⁻⁹⁵⁸. Cependant dans la typhoïde, RIOUX ¹³⁸⁶ signale des valeurs normales, MARGRETH ¹⁰⁷⁰ ne trouve des valeurs augmentées que dans les cas graves. GAESSLER ⁵⁶¹ a observé de l'hyperlacticémie dans la *fièvre puerpérale*. Une atteinte hépatique ⁵⁶² ou cardiaque ⁷⁹², toujours soupçonnable dans les maladies infectieuses, pourrait rendre compte de l'hyperlacticémie, mais il est possible que l'hyperthermie seule soit en cause.

La *trypanosomiase* est celle des maladies infectieuses qui a le plus retenu l'attention des chercheurs au point de vue de la lacticémie. Les expériences sur des rats infectés ont montré une augmentation de la lacticémie proportionnelle au nombre de trypanosomes présents dans le sang ⁸⁷⁵⁻¹⁷⁶, phénomène qui a pu être interprété comme un fait préagonique ¹⁷⁶. Il est peu probable que l'acide lactique provienne de la glycolyse sous l'influence des trypanosomes, car les expériences *in vitro* n'ont pas montré de formation d'acide lactique à partir du glucose ¹⁷⁶⁻¹³⁶⁹. L'hyperlacticémie pourrait être provoquée par le besoin d'oxygène, soit par anémie, soit à cause de la consommation d'oxygène faite par le trypanosome ; une atteinte hépatique peut aussi être invoquée, mais l'hyperthermie joue sans doute un rôle important.

Méningites. — C'est dans le liquide céphalo-rachidien que les variations de l'acide lactique ont été le plus fréquemment étudiées. Dès 1917, LEVINSON ⁹⁷¹ nota que la lacticorachie était augmentée dans les méningites ; il confirme le fait en 1923 ⁹⁷². La diminution de la glycorachie, qui est constante dans les méningites, est toujours accompagnée d'hyperlacticorachie (1), moindre cependant dans les méningites tuberculeuses ¹²⁰⁰ que

(1) 1238-865-598-1449-1069-1235-569-577-108-1547-1709-1524-767-1440-1200-1708.

dans les méningites suppurées. Dans la syphilis du névraxe, la lacticorachie est généralement normale ⁵⁹⁸⁻¹⁰⁶⁹⁻¹²³⁵⁻¹⁷⁰⁸ ; la lacticorachie est augmentée dans la méningite syphilitique ¹⁷⁰⁸ ; dans le tabès, elle serait faiblement augmentée ¹⁰⁶⁹.

L'acide lactique semble bien se former dans le liquide céphalo-rachidien même, aux dépens du glucose ⁵⁶⁹⁻¹⁷⁰⁹⁻¹⁴⁴⁰, et lorsque le rapport acide lactique du liquide céphalo-rachidien/acide lactique du sang s'élève au-dessus de 1, on doit suspecter une maladie du système nerveux ⁵⁹⁸. La somme acide lactique + glucose est constante dans le liquide céphalo-rachidien, elle ne s'élève qu'à la période terminale ⁵⁷⁷⁻¹²⁰⁰ ; mais ce phénomène est contesté par certains ¹⁷⁰⁹ et est en contradiction avec les résultats de KILLIAN ⁸⁶⁵. Les variations de la lacticorachie auraient une valeur pronostique ¹⁴⁴⁰. La sérothérapie, en provoquant la guérison, a amélioré la lacticorachie, et dans un cas fatal, l'a augmentée ⁸⁶⁸.

Dans le méningisme accompagnant certaines maladies infectieuses la lacticorachie reste normale ⁸⁶⁵⁻¹⁵⁴⁷.

Encéphalite. — La lacticorachie a été trouvée tantôt normale ¹²³⁸⁻¹⁷⁰⁸, tantôt augmentée ⁸⁶⁵⁻¹²³⁵.

Abcès du cerveau. — GLASER ⁵⁹⁸ a observé une lacticorachie élevée dans un cas d'abcès au cerveau.

Maladies de l'appareil respiratoire.

L'hyperlacticémie a été souvent constatée dans la *pneumonie* ¹⁴³⁷⁻⁷⁹²⁻⁹⁵⁸⁻²²²⁻²²³ mais elle n'est cependant pas constante ¹⁰⁷¹⁻⁷³⁷ et ne deviendrait notable que si l'évolution est fatale ¹⁰⁷¹. La cause de l'hyperlacticémie semble bien être imputable au besoin d'oxygène. Tandis que SCHÜTZ ¹⁴⁷⁸ (1894) n'a pu isoler l'acide lactique de l'urine des pneumoniques, HOLTEN ⁷⁵⁸ signale avoir pu le caractériser par une réaction qualitative.

Dans la *bronchopneumonie*, il y a hyperlacticémie ⁷³⁷⁻⁹⁵⁸.

Dans la *bronchite*, la lacticémie reste normale ⁴¹²⁻⁷³⁷⁻¹³⁸⁶. Dans l'*asthme* et dans l'*emphysème* la lacticémie est légèrement supérieure à la normale ⁷³⁷.

Le *pneumothorax* artificiel, dans des expériences de HASHIMOTO ⁶⁷⁵ n'a eu d'action sur la lacticémie qu'à la deuxième insuf-

flation ; à ce moment, il y a augmentation de la réponse à l'adrénaline, et à la thyroxine qui provoque une diminution notable de la lactémie.

Dans la *pleurésie* et dans la *pleurite*, la lactémie est sensiblement normale ¹³⁸⁶⁻²⁵.

Dans la *tuberculose pulmonaire*, la lactémie est normale ²²³ ; elle n'augmenterait que dans les stades avancés de la maladie ⁷⁹²⁻¹⁰⁷⁰ sans doute à cause de l'anémie ⁷⁹² ou de la défaillance cardiaque ⁷⁹²⁻³²⁵.

Intoxications

Les intoxications dans lesquelles le trouble du métabolisme lactique relève surtout du besoin d'oxygène ou d'une atteinte hépatique ont déjà été étudiées (voir p. 42 et p. 102) ; les intoxications dont le mode d'action sur le métabolisme lactique est moins bien précisé seront traités maintenant.

L'intoxication provoquée par l'occlusion intestinale amène une hyperlactémie ⁷⁸³ qui ne serait pas constante ⁵⁰⁰. L'hyperlactémie étant plus marquée dans la veine porte que dans l'artère hépatique, une lésion hépatique ne peut être seule en cause pour expliquer l'hyperlactémie ; il y a donc un trouble du métabolisme des organes drainés par la veine porte.

Les intoxications alimentaires, celles du nourrisson en particulier, provoquent de l'hyperlactémie ¹⁵⁵⁵⁻¹⁴⁷⁶ qui pourrait prendre son origine dans la déshydratation (diarrhée, vomissements) ⁶⁶⁹ génératrice d'alcalose qui accompagne ces intoxications. L'injection d'un antigène à base de bacilles d'AERTRYKE provoque une forte hyperlactémie qui semble due à une adrénalino-sécrétion ¹⁵⁰. L'absorption d'aliments à base de noix de coco peut produire une intoxication alimentaire due à une bactérie, *B. cocovenenans* ; l'injection d'un acide spécial, « l'acide du Bongkrek » isolé des cultures de cette bactérie, provoque de l'hypoglycémie et de l'hyperlactémie ¹⁶¹⁸. L'intoxication par les champignons (*Amanite phalloïde*) provoque de l'hyperlactémie ¹³⁴.

Les brûlures expérimentales du lapin sont capables de produire une légère hyperlactémie ¹⁵⁰⁹.

La toxine diphtérique empêche la resynthèse de l'acide lactique en glucides dans le foie ¹³¹³.

Dans les vomissements incoercibles de la grossesse, il a été signalé une forte lacticurie qui disparaît après évacuation de l'utérus ¹⁶⁰⁴; on a pensé que l'acide lactique pouvait jouer un rôle dans ces vomissements.

Dans l'éclampsie, on a signalé des lacticémies normales ⁸⁵⁸⁻⁸⁵⁹ et des lacticémies augmentées ¹⁴⁷⁹⁻¹⁰⁰². S'il y a œdème, la lacticurie est augmentée ⁷⁵⁹.



CHAPITRE VI

LE CANCER

La forte activité glycolytique aérobie du tissu cancéreux avait porté à croire que la lactacidémie serait très augmentée chez les cancéreux, il n'en est rien le plus souvent, et cela peut s'expliquer ¹¹¹⁵ si l'on tient compte de la facilité avec laquelle l'organisme fait disparaître de fortes quantités d'acide lactique surajoutées. Il ne peut y avoir hyperlactacidémie franche dans le cancer que si la tumeur est très volumineuse, ou très riche en cellules cancéreuses ⁵⁷⁸.

ROFFO et GRIOT ¹³⁹¹ ont observé de l'hyperlactacidémie dans le cancer ; d'autres auteurs trouvent des valeurs normales de la lactacidémie ¹¹⁵⁻⁶⁵³ ; VALENTIN ¹⁶¹⁴, sur trois cas de cancer, n'a observé qu'un cas avec hyperlactacidémie, et d'après GELSTEIN et FRANKSTEIN ⁵⁷⁸ la lactacidémie n'est élevée chez les cancéreux que dans la moitié des cas environ ¹²¹⁻¹⁰⁷³⁻¹³⁸⁶⁻²³⁷⁻³⁹⁸. Une étude statistique a montré que les lactacidémies à la limite supérieure de la normale étaient plus fréquentes chez les cancéreux ⁹²¹.

Lorsqu'il y a hyperlactacidémie dans le cancer, d'autres causes que le néoplasme peuvent la provoquer : l'anémie ⁷⁹²⁻⁷⁹³⁻¹³⁸⁶ ou une atteinte hépatique ²⁰³, souvent due à une métastase ⁹⁻¹⁴⁸¹⁻¹⁰⁷³. CALABRESI et SCHWARZ ²²³ ont néanmoins trouvé une lactacidurie normale dans un cancer avec anémie, et des lactacidémies à peine supérieures à la normale dans des cancers avec atteinte du foie. Ces auteurs invoquent l'alcalose des cancéreux ¹⁴⁴¹ pour rendre compte de l'hyperlactacidémie, mais les statistiques de LACASSAGNE et LOISELEUR ⁹²¹ montrent que les lactacidémies élevées ne coïncident pas avec les pH élevés.

Le traitement chirurgical du cancer peut avoir pour conséquence de ramener à la normale une lactacidémie augmentée ¹⁵⁸⁸. Le traitement par les rayons X abaisserait le plus souvent la

lacticémie (1) ⁸¹¹⁻⁹⁹¹, l'abaissement étant précédé d'une augmentation passagère dans les 10 minutes qui suivent l'irradiation ⁸¹¹.

L'existence d'une glycolyse aérobie dans les *tumeurs bénignes* explique que la lacticémie soit augmentée chez les porteurs de ces tumeurs comme cela ressort de l'étude de LOISELEUR et MOREL ¹⁰²¹. La mauvaise oxygénation des tissus en croissance ²⁰⁸ est une condition favorisante supplémentaire.

L'hyperlacticémie provoquée par l'administration de lactates se produit avec des doses plus faibles chez l'animal porteur de tumeur que chez l'animal normal ³⁰¹. Comme chez le sujet normal, l'administration de sucres ¹¹¹⁵⁻¹²⁵⁴⁻⁵⁷⁸⁻²⁷⁷⁻¹³⁹³ produit un effet très variable sur la lacticémie.

Le pouvoir glycolytique du sang des cancéreux ²⁴⁴ a été trouvé normal par JERVELL ⁷⁹⁴; la disparition du sucre serait accélérée et la formation d'acide lactique ralentie ³⁹⁸⁻²³⁷. Le pouvoir glycolytique aérobie des éléments cellulaires du sang des cancéreux est augmenté ⁴³⁻⁴⁴; cette augmentation serait en rapport avec le nombre des cellules endothéliales contenues dans le sang ²¹⁴; elle disparaît par action des rayons X *in vitro* ⁴³. Dans le cancer expérimental, la glycolyse des hématies est augmentée ¹⁹⁸⁻¹⁴.

Les pouvoirs glycolytiques du foie ³⁷³ et de la rate ¹²⁸⁶⁻¹⁵⁸ d'animaux cancéreux sont augmentés.

L'accroissement du pouvoir glycolytique des tissus des cancéreux pourrait être rapporté à l'existence d'activateurs de la glycolyse tels que le coferment T que l'on peut mettre en évidence dans certains extraits de tumeurs ¹⁶⁵⁹⁻⁸⁹⁶⁻¹⁵⁸⁻¹⁰⁸⁹⁻⁵²⁵. Ces résultats ne purent être confirmés par tous les expérimentateurs ¹⁸⁷⁻¹³³⁵. ASCOLI ⁴⁴ trouve dans les acides gras non saturés, dont le taux est élevé dans le sérum des cancéreux, une cause de l'augmentation du pouvoir glycolytique.

La présence d'acide lactique dans l'urine est aussi discutable chez les cancéreux que chez les sujets normaux : tandis que SCHÜTZ ¹⁴⁷⁸ n'était pas parvenu à isoler l'acide lactique de l'urine des cancéreux, JERUSALEM ⁷⁹¹ au contraire observa de la lacticurie chez un cancéreux; après administration de glucose, GLAESSNER ⁵⁹⁶ observa chez le cancéreux une lacticurie qui

(1) Dans un cas de cancer inopérable, TESAURO ¹⁵⁸⁸ n'a pas observé de variations de la lacticémie sous l'influence des rayons X.

aurait fait défaut chez le sujet normal ; ce fait n'est pas confirmé par les expériences de BAUER et NYIRI ¹⁰³.

Dans les *tumeurs cérébrales*, la lacticorachie a été trouvée normale ¹²³⁸ ou augmentée ¹⁴⁴⁹ ; GLASER ⁵⁹⁸ la trouve augmentée dans 3 cas sur 8. Il est probable que la rapidité de l'évolution et ses rapports plus ou moins éloignés avec le liquide céphalo-rachidien conditionnent les variations de la lacticorachie ¹⁵²³.

Le suc gastrique des sujets atteints de cancer de l'estomac contient de l'acide lactique, mais cette présence n'est pas caractéristique du cancer ; on trouve de l'acide lactique dans le suc gastrique au cours des affections non cancéreuses de l'estomac ⁹¹¹⁻³⁴⁶⁻³⁸⁵⁻³⁸⁶⁻¹²⁶³ et en général dans les états s'accompagnant d'hypochlorhydrie. Inversement certains sucs gastriques de cancéreux ne contiennent que de très petites quantités d'acide lactique ³⁸⁵.

L'origine de l'acide lactique de l'estomac a été placée dans la fermentation bactérienne (Bacille de BOAS-OPPLER) des glucides alimentaires dans un suc gastrique achlorhydrique, mais dès 1911, SAIKI ¹⁴³⁰ émit l'hypothèse d'une participation directe de la tumeur à l'élaboration de l'acide lactique. Plus récemment MENDEL et ENGEL ¹¹¹⁷ se sont attachés à défendre cette conception, tandis que EHLMANN ⁴⁰⁶ et DODDS et ROBERTSON ³⁸⁶ restent partisans de la conception classique. KUBO ⁹¹¹ a montré que le suc gastrique des cancéreux contenait, en plus de l'acide racémique, de l'acide dextrogyre, alors que ce dernier était absent dans les affections non cancéreuses. Pour KUBO l'acide actif est produit par les cellules tumorales (1), l'acide inactif par la fermentation bactérienne. En l'absence de toute alimentation KUBO ne trouve d'acide lactique que dans le suc gastrique des cancéreux. Il serait sans doute intéressant d'étudier les relations qui existent entre l'acide lactique du suc gastrique, la glycémie et la lacticémie ; on sait seulement ¹²⁶³ que l'adrénaline n'augmente pas la teneur en acide lactique du suc gastrique.

En résumé, l'existence d'un cancer ne paraît modifier le métabolisme de l'acide lactique dans l'organisme que lorsqu'il est étendu et généralisé.

(1) Pourtant même en dehors du cancer la muqueuse gastrique pourrait, d'après certaines expériences de DELHOUGNE ³⁴⁶, être à l'origine de l'acide lactique du suc gastrique : la muqueuse lésée expérimentalement par du nitrate d'argent forme de l'acide lactique dans des conditions où la muqueuse normale n'en forme pas. Cet acide ne peut être que dextrogyre.

CINQUIÈME PARTIE

Partie expérimentale.

I. — Sur la détermination de la lacticémie de base.

Dans la partie de ce travail consacrée à l'exposé des méthodes de dosage de l'acide lactique, nous avons montré que les méthodes utilisables dans un travail de chimie pathologique sont sujettes à critique surtout en ce qui concerne leur spécificité. Après avoir essayé plusieurs techniques et vaincu un certain nombre de difficultés expérimentales, nous avons arrêté notre choix sur la méthode de FRIEDEMANN et GRAESER qui nous a donné les résultats les meilleurs. Cette technique est décrite p. 23 avec les quelques modifications de détail que nous avons été amené à lui apporter.

L'exécution du dosage de l'acide lactique dans le sang est assez longue, et très délicate ; pour éviter les causes d'erreur accidentelles, nous avons fait chaque dosage en double d'un bout à l'autre. Généralement les chiffres obtenus différaient de moins de 0,04 cm³ d'iode N/200, ce qui correspond à un écart de 0,9 cg. d'acide lactique par litre. Lorsque fortuitement, une concordance moins bonne était obtenue, on pratiquait de nouveaux dosages si la quantité de sang recueillie le permettait, sinon, il n'était point tenu compte des valeurs obtenues. Tous les dosages effectués par nous ont porté sur des sujets hospitalisés à l'Hôtel-Dieu de Paris, dans le Service de M. le professeur LÉVY-VALENSI. A ce maître, ainsi qu'au professeur JUSTIN-BESANÇON, nous adressons ici nos vifs remerciements pour l'obligeance qu'ils nous ont témoignée et pour l'intérêt flatteur qu'ils ont porté à notre travail.

Des facteurs de trois ordres différents peuvent surtout être

invoqués pour rendre compte de la discordance des valeurs de lacticémie basale trouvées par les divers auteurs :

1° La différence dans les techniques employées : la méthode d'oxydation chromique préconisée par JERVELL fournit des valeurs supérieures à celles que donnent les méthodes au vérotrol ou au permanganate. L'emploi de la méthode de FRIEDEMANN paraît fournir des valeurs assez homogène aux divers auteurs qui en ont fait emploi.

2° Les conditions du repos au moment du prélèvement : On a pu affirmer que la lacticémie d'un même sujet au repos pouvait passer de 6,9 à 15,9 cg. par litre lors de prises de sang répétées à une demi-heure d'intervalle ⁵⁰¹. Si le fait était confirmé, il suffirait à dénier toute valeur à de nombreux travaux qui ont mesuré les variations de la lacticémie sous des influences physiologiques, expérimentales ou pathologiques. Avant de poursuivre notre travail, nous avons donc cru nécessaire de vérifier ces allégations. |

Chez deux sujets, nous avons pratiqué ⁸⁴³ des déterminations de lacticémie à intervalles assez rapprochés et nous avons constaté que la lacticémie varie peu, pourvu que les sujets restent au repos absolu. Les chiffres inscrits au tableau I montrent en effet que la variation maxima observée chez un même sujet a été de 2,6 cg. par litre :

TABLEAU I.

Sujet n° 1		Sujet n° 9	
Heure du prélèvement	Lacticémie en cg. p. litre	Heure du prélèvement	Lacticémie en cg. par litre
10 h.	13,5	10 h. 25	11,8
10 h. 15	15,2	11 h.	13,5
10 h. 45	12,65	11 h. 30	13,2
11 h. 15	13,5	12 h. 15	11,5
12 h. 15	12,65		

Dans les expériences de FOLCH et CARRASCO-FORMIGUERA, les sujets étaient simplement placés au repos dans un fauteuil. Or, nous avons constaté que, chez des sujets assis depuis une heure

dans un fauteuil placé à côté du lit sur lequel la prise de sang était effectuée, la lacticémie était toujours élevée. Voici, en effet, les valeurs notées pour six sujets étudiés dans ces conditions :

22,2 ; 23,0 ; 19,1 ; 23,6 ; 26,7 ; 27,3.

La moyenne de ces valeurs est de 23,7 cg. Or (voir ci-dessous) la lacticémie de base déterminée par nous dans des conditions correctes a pour valeur moyenne 14,7 cg. et n'excède 20 cg. qu'exceptionnellement. Bien plus, nous avons constaté que le simple repos au lit, non surveillé (malades en salle) est absolument insuffisant : nous avons trouvé, en effet, une lacticémie de 40 cg. chez un individu dont la lacticémie déterminée dans des conditions correctes n'a plus été que de 12 cg. d'acide lactique par litre.

3° La stase sanguine qui accompagne souvent le prélèvement est un facteur dont l'importance a été discutée et, si certains lui accordent une influence prépondérante, d'autres la jugent sans effet notable (cf. p. 42). Pour nous éclairer sur cette question, nous avons effectué ⁸⁴³ sur le bras une striction de 5 minutes telle que le pouls radial reste encore perceptible et nous avons trouvé que les variations de la lacticémie étaient minimes.

	Sujet n° 21	Sujet n° 8
Avant striction, lacticémie	11,2	13,9
Après striction, lacticémie	12,9	11,8

Pour éviter toute cause d'erreur, due à la stase, nous avons opéré les ponctions veineuses sans le secours du garrot toutes les fois que cela a été possible ; lorsque le garrot a été nécessaire pour ponctionner la veine, il a été retiré immédiatement et nous avons laissé une demi-minute s'écouler avant de prélever le sang. Pour éviter la glycolyse, la seringue servant à la prise de sang était enduite d'huile de vaseline tenant en suspension du fluorure de sodium.

II. -- Lacticémie basale de quelques sujets normaux

Nos déterminations ont porté sur le sang total. Elles ont été faites chez des individus à jeun depuis quelques heures, mainte-

nus préalablement une heure au repos absolu et surveillé ; les sujets choisis étaient hospitalisés, mais la lacticémie n'était déterminée qu'en période de convalescence ; de plus la maladie qu'avaient présentée ces sujets ne devait pas être de nature à modifier leur métabolisme lactique. Les valeurs obtenues sont consignées dans le tableau suivant.

TABLEAU II.

N ^o	Sujet	Age	Diagnostic	Lacti- cémie en cg. p. l.	
36	Fi	32	Urticaire	9,3	Urticaire à l'effort. Lacti- cémie d'effort normale.
2	St	27	Angine	10,9	
21	Gl	53	Intoxication (gardénal)	11,2	
26	Gu	35	Angine	12,2	Moyenne de 5 prélève- ments en 2 h. (tabl. I). 20,8 le 4-7-34 (ci-dessous).
1	De	20	Angine	13,5	
4	La	32	Salpingite	13,5	
5	Bo	26	Douleur inter- costale	15,5	13,5 le 17-7-34 (ci-dessus).
6	We	22	Angine	17,1	
24	Mo	27	Arthralgies	17,7	
4	La	32	Salpingite	20,8	
3	Nu	17	Intoxication alimentaire	20,8	
			Moyenne	14,7	

Ce tableau montre que la lacticémie basale peut être considérée comme comprise entre 10 et 20 cg. par litre de sang total. La moyenne de nos déterminations est de 14,7 cg. par litre.

III. — La lacticémie basale dans quelques états pathologiques.

A. AFFECTIONS HÉPATIQUES.

Le rôle du foie dans le métabolisme lactique de l'homme au repos a paru si important qu'on pouvait penser *a priori* qu'une atteinte de cet organe se traduirait par une modification du métabolisme lactique.

Nous avons montré (p. 168) que l'accord était loin d'être fait

sur la lacticémie de base chez les hépatiques, certains la trouvant normale, d'autres la trouvant augmentée. Nous avons voulu apporter une contribution personnelle à cette question et nous avons déterminé la lacticémie basale chez 14 sujets atteints d'affections hépatiques ⁸⁴⁴. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau III.

TABLEAU III.

N°	Sujet	Diagnostic	Lacticémie en cg. p. l.		
			1 ^{er} exa- men	2 ^e exa- men	
20	Vi	Cirrhose	14,9	16,2	Liquide d'ascite : 25,8 cg. p. litre.
18	Er	—	16		
28	Se	—	16,3	15,2	
30	So	—	17,7		
31	Ch	—	15,3		
33	Va	—	18,8	14,3	Galactosurie positive. Diabète. Liquide d'as- cite 27,3 cg. p. litre.
17	Ga	—	19,7		
32	Po	Stéatose	23		Ethylisme. Diagnostic nécropsique. Galacto- surie négative.
25	Ste	Foie cardiaque	16	13,2	Mal de Bright. Galactosurie négative.
29	Co	—	18,3		
23	Vi	Ictère catarrhal	12,8		
27	Sto	Hépatite syphili- tique	10,5		
34	Ar	Cancer gastrique avec hépatomé- galie	29,5	18,7	Liquide d'ascite : 53,5 cg. p. litre.
16	Br	Cancer du foie	51,5		

L'examen du tableau III montre que la lacticémie a été comprise entre les limites normales dans les sept cas de *cirrhose* que nous avons examinés. Dans un cas de *stéatose* du foie, la lacticémie était légèrement augmentée (23 cg) mais le sujet était gravement atteint puisqu'il succombait 8 jours après l'examen. Dans le *foie cardiaque* où pourtant l'anoxie pourrait venir ajouter son effet hyperlacticémiant à celui que le trouble hépatique serait susceptible d'entraîner, la lacticémie a été trouvée normale dans les deux cas examinés. Dans un cas d'*ictère catarrhal* et dans un cas d'*hépatite syphilitique* la lacticémie était normale.

La lacticémie a été trouvée franchement augmentée dans un

cas de *cancer* de l'estomac s'accompagnant d'hépatomégalie et d'une grosse rate ; la malade présentait une anémie intense ; pourtant un deuxième examen effectué une quinzaine de jours après a montré une lacticémie revenue dans les limites de la normale. La symptomatologie est ici trop complexe pour que nous puissions en tirer une déduction. Au contraire, la lacticémie mesurée, dans un cas de cancer du foie, a été très élevée ; le malade, il est vrai, est mort le jour même de l'examen.

Le taux de l'acide lactique dans le *liquide d'ascite* (Tabl. III) est en rapport étroit avec le taux de la lacticémie. Dans les 3 cas étudiés le liquide d'ascite était légèrement plus riche en acide lactique que le sang total.

Au total, la lacticémie basale semble normale chez les hépatiques, l'hyperlacticémie franche ne semble se déclencher que tardivement et pourrait être regardée comme d'un pronostic sévère.

B. AFFECTIONS DIVERSES.

Les hasards de la clinique nous ont conduit à doser l'acide lactique chez un certain nombre de malades atteints d'affections diverses susceptibles néanmoins de s'accompagner de modifications du métabolisme lactique.

Dans un cas de *chorée aiguë*, compliquée, il est vrai, de cardiopathie, la lacticémie a été trouvée augmentée : 31 cg. par litre ; la malade est morte le jour même. Dans un cas de *chorée chronique* de HUNTINGTON la lacticémie est légèrement au-dessus de la normale ; elle a été de 23,9 et de 20,2 cg. dans deux examens répétés à quelques jours d'intervalle. Dans un cas de *maladie de Parkinson*, la lacticémie a été trouvée normale : 14,1 cg. ; la lacticémie mesurée une 2^e fois 2 heures après, alors que le sujet avait été autorisé à se déplacer au cours de la 1^{re} heure, fut de 17,9 cg. Dans deux cas de *myopathies* nous avons trouvé des lacticémies normales ou légèrement augmentées : lacticémies de 19,1 et 16,6 (mesures effectuées à 3 semaines d'intervalle) dans un cas de myopathie du type pseudo-hypertrophique ; lacticémie de 21,1 dans un cas du type LEYDEN-MÆBIUS. Dans un cas de *catatonie*, la lacticémie a été normale : 11,8 cg.

Nous avons mesuré la lacticémie dans deux cas d'*hypertension*.

L'un était un cas d'hypertension simple, et les valeurs trouvées dans deux mesures à quelques jours d'intervalle étaient normales : 17,4 et 13,9 cg. Dans l'autre cas, la lacticémie était augmentée (22,1 cg.) mais l'hypertension s'accompagnait d'une légère décompensation cardiaque. Dans un cas de *néphrite* azotémique, nous avons trouvé une lacticémie normale.

Dans un cas de *syphilis secondaire* (roséole) non traitée, la lacticémie a été trouvée augmentée (25,6 cg.) sans qu'il soit possible de discriminer si l'hyperlacticémie était due à l'infection par le tréponème ou à une atteinte secondaire du foie ou à tout autre mécanisme. Il n'existe pas à notre connaissance de travail sur la lacticémie dans l'infection syphilitique ; dans la trypanosomiasse expérimentale, la lacticémie est augmentée (voir p. 191).

Dans un cas de *diabète* avec ascite, la lacticémie a été trouvée à la limite supérieure de la normale (19,7 cg.).

Enfin, dans un cas de *cancer du côlon*, s'accompagnant de *cardiopathie*, la lacticémie était légèrement augmentée (22,4 cg.). Les résultats que nous apportons sur la lacticémie dans diverses affections sont consignés dans le tableau suivant :

TABLEAU IV.

N°	Sujet	Diagnostic	Lacticémie en cg. p. l.	
11	Bo	Chorée aiguë	31	exitus le même jour. le 11-6-34. le 12-6-34.
12	Iz	Chorée de HUNTINGTON	20,2	
			23,9	
15	Bou	Maladie de PARKINSON	14,1	le 31-5-34. le 20-6-34.
13	So	Myopathie t. LEYDEN-MÆRIUS	21,1	
14	Jo	Myopathie t. pseudo-hypertrophique	19,1	
			16,6	le 9-7-34. le 10-7-34.
35	X	Catatonie	11,8	
7	He	Hypertension	22,1	
8	Go	—	17,4	Ascite.
			13,9	
22	Mi	Néphrite azotémique	11,1	
10	Br	Syphilis secondaire	25,6	
17	Ga	Diabète	19,7	
19	Ti	Cancer du côlon, cardiopathie	22,4	

IV. — Les épreuves d'hyperlacticémie provoquée. Etude particulière des effets de l'administration de lactates sur la lacticémie des hépatiques.

Si la détermination de la lacticémie basale offre le plus souvent un intérêt restreint en chimie pathologique en raison des variations trop rares qu'elle comporte, il n'en est pas de même de la détermination des variations de la lacticémie après administration de lactates. Il semble, en effet (cf. p. 171) qu'une atteinte pathologique directe ou indirecte des organes capables de faire disparaître l'acide lactique devienne surtout perceptible lorsque la quantité d'acide lactique circulant est augmentée artificiellement.

Nous nous étions d'abord adressé à l'effort musculaire pour provoquer une surcharge lactique, car nous pensions que cette manière de procéder était plus physiologique que celle qui consiste à administrer de l'acide lactique. Nous avons cependant renoncé rapidement à une méthode qui mettait en jeu trop de facteurs difficiles à uniformiser d'un examen à l'autre, tels que la nature, l'intensité et la durée de l'effort, le degré d'entraînement du sujet ; de plus, dans bien des cas le travail musculaire ne peut être pratiqué par les malades sans les incommoder ou leur nuire. Voici les résultats de deux hyperlacticémies d'effort pratiquées chez des sujets normaux ; l'effort consistait en une course de 200 m. environ à accomplir en 2 minutes 1/4 à 2 minutes 1/2.

TABLEAU V.

N ^o	Sujet	Lacticémie en cg. p. litre		
		avant la course	6' après la course	
36	Fi	9,3	69,2	Urticaire à l'effort. Intoxication alimentaire guérie.
3	Au	13,5	86,8	

A l'épreuve de l'hyperlacticémie d'effort, nous avons préféré par la suite substituer celle de l'hyperlacticémie par administra-

tion de lactates, par voie buccale, ou par voie intra-veineuse. De cette façon, l'hyperlacticémie n'est plus fonction de la quantité d'acide lactique formée, qui diffère d'un sujet à l'autre, mais seulement de la qualité des processus permettant la disparition de l'acide lactique. L'administration de lactate de sodium semble préférable à celle de l'acide lactique en raison de l'acidose que provoquerait ce dernier, acidose capable d'influencer les variations de la lacticémie. Le lactate de sodium était employé en solution ; celle-ci était obtenue par neutralisation au moyen de la soude, d'une solution diluée et bouillante d'acide lactique officinal ; ce mode opératoire est rendu nécessaire à cause de l'existence dans l'acide lactique commercial d'une forte proportion d'acide lactyl-lactique et de lactide qui ne régénèrent qu'à ébullition l'acide lactique dont ils proviennent.

A. ADMINISTRATION DE LACTATE DE SODIUM PAR LA VOIE INTRA-VEINEUSE.

Par ce procédé on provoque une hyperlacticémie immédiate qui est maxima au moment même de l'injection. Le degré de l'hyperlacticémie n'est fonction que de la vitesse d'injection et de la quantité administrée, en admettant que la vitesse de disparition (diffusion, oxydation, resynthèse...) soit la même chez tous les sujets normaux. Dans cette épreuve, c'est moins le maximum de la lacticémie (difficile ou impossible à atteindre) qui importe à considérer que la rapidité plus ou moins grande du retour à la normale.

A l'instar de SCHUMACHER, nous avons injecté aux sujets mis en expérience 4 g. d'acide lactique (sous forme de lactate de Na) dissous dans 20 cm³ d'eau. La lacticémie a été déterminée aussitôt avant l'injection de lactate, puis 10 minutes, 30 minutes, 1 heure et parfois 2 heures après l'injection.

Nos résultats, consignés dans le tableau suivant (Tableau VI) ne portent que sur 2 sujets (1).

(1) La difficulté de garder les sujets normaux au repos absolu et de leur faire admettre la nécessité de prises de sang répétées nous a fait renoncer à accumuler les exemples.

TABLEAU VI.

N ^o	Sujet	Lacticémie initiale en cg. p. l.	Variations de la lacticémie, en cg. p. l. après			
			10'	30'	60'	120'
7	He	22,1	+8,8	+3,2	0	—
26	Gu	12,2	+8,9	+5,2	+1,3	— 1,2

L'hyperlacticémie consécutive à l'injection de lactate est donc faible ; elle est de l'ordre 10 cg. au bout de 10 minutes ; la lacticémie reste un peu augmentée à la 30^e minute, mais au bout d'une heure, les valeurs sont revenues au taux initial, aux variations physiologiques près. Ces résultats sont assez comparables à ceux de SCHUMACHER ⁴⁸¹.

Dans une expérience, nous avons cherché à atteindre la valeur maxima de la lacticémie en faisant la prise de sang aussi rapidement que possible après l'injection. Le lactate étant injecté dans le bras gauche, la prise de sang fut effectuée dans le bras droit entre la 10^e et la 50^e seconde qui suivirent la fin de l'injection. Dans ces conditions, la lacticémie fut de 35,4 cg. correspondant à une augmentation 24,5 cg. sur la lacticémie initiale. En admettant pour ce sujet un volume de sang d'environ 5 litres, cette augmentation de la lacticémie ne correspondrait qu'à 30 % de la quantité d'acide lactique injectée. La diffusion de cette substance est donc extrêmement rapide. Ce résultat nous paraît pouvoir être rapproché de ceux que J. LÉVY ^{792 bis} rapporte à propos de l'alcool : chez le rat, 85 % de l'alcool injecté quitte le sang au cours de la 1^{re} minute.

Nous avons pratiqué l'injection intra-veineuse de lactate chez 7 sujets atteints d'affections hépatiques diverses pour voir si certaines d'entre elles tout au moins se caractériseraient par une hyperlacticémie particulièrement élevée ou prolongée. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau suivant (Tableau VII).

TABLEAU VII.

N ^o	Sujet	Diagnostic	Lacti- cémie en cg. p. l. avant injection	Variations de la lacticémie en cg. p litre, après			
				10'	30'	60'	120'
28	Se	Cirrhose	16,3	+18,3	+13,8	+9,6	—
33	Va	—	18,8	+15,5	+ 7,1	—0,2	—0,2
20	Vi	—	16,2	+ 6,9	+ 6,3	0	—
29	Co	Foie cardiaque	18,3	+16,6	+ 5,2	+1,9	—
25	Ste	—	16	+15,5	+ 4,2	+1,7	—0,8
27	St	Syphilis hépatique	10,5	+10,6	+ 6,1	+3,6	+0,2
34	Ar	Hépatomégalie dans cancer gastrique	18,7	+11,9	+ 2,4	—0,7	—2,4

Sur les trois cas de cirrhose observés, deux N^{os} 28 et 33 présentent une hyperlacticémie notablement plus élevée et plus durable que celle des sujets normaux soumis à la même épreuve ; le troisième cas ne diffère au contraire en rien d'un cas normal.

Dans les deux cas de foie cardiaque, l'hyperlacticémie est plus prononcée et plus durable que chez les sujets normaux. Dans les cas de syphilis hépatique et de cancer gastrique avec hépatomégalie, l'épreuve donne des résultats sensiblement normaux.

Ainsi, l'épreuve d'hyperlacticémie par injection intra-veineuse de lactate n'apporte pas de renseignement précis au clinicien sur la valeur fonctionnelle du foie : le maximum de la lacticémie n'est pas toujours nettement augmenté et la durée de l'hyperlacticémie n'est prolongée que rarement.

Pour ces raisons, nous avons étudié les effets de l'administration de lactates, par la voie buccale, espérant que les résultats qu'elle fournirait seraient plus nets.

B. ADMINISTRATION DE LACTATE DE SODIUM PAR VOIE BUCCALE.

Le lactate (4 à 10 g. d'acide lactique) a été administré par la voie buccale, sous forme de potion de 125 cm³ édulcorée au sirop de sucre et aromatisée à l'alcoolat de menthe. Nous nous sommes assuré au préalable que l'administration d'une potion analogue, mais sans lactate, était sans action appréciable sur la lacticémie

d'un cirrhotique (lacticémie initiale 23,6 ; 20 min. après l'ingestion : 23,3 et 40 min. après 23,9).

Le degré de l'hyperlacticémie dépend, non seulement des facteurs qui conditionnent la lacticémie après injection intraveineuse (diffusion, oxydation, resynthèse...) mais aussi de la

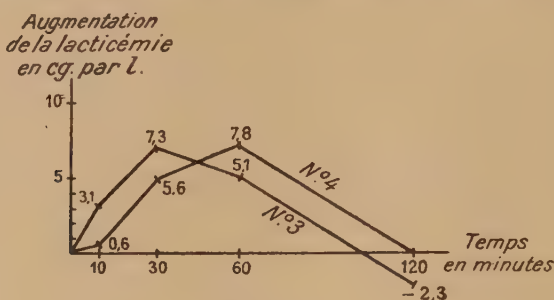


FIG. 2.

vitesse d'absorption au niveau de l'intestin et de la vitesse de la circulation du sang au niveau des viscères. Si l'on fait des prélèvements à la 20^e, à la 30^e, à la 40^e et à la 60^e minute qui suivent l'ingestion, on s'aperçoit que le maximum de la lacticémie n'est atteint qu'au bout d'un temps assez long, situé le plus souvent vers la 30-60^e minute. L'augmentation observée est faible ; elle est de l'ordre de 5 à 8 cg. et, chose curieuse, elle ne s'élève pas lorsque la dose de lactate ingérée augmente, ce qui apparaît à la lecture du tableau suivant.

TABLEAU VIII.

N°	Sujet	Acide lactique administré en g.	Lacticémie en cg. p. l. avant	Variations de la lacticémie en cg. p. litre, après						
				10'	20'	25'	30'	40'	60'	120'
3	Au	4	20,8	+3,1			+7,3		+5,1	-2,3
4	La	4	20,8	+0,6			+5,6		+7,8	0
5	Bo	8	15,5				+5,1		+3,1	-3,9
24	Mo	10	17,7	—	+3,4	—	—	+5,4	+1,6	0
6	We	10	17,2	—	—	+2,6	—	+4,8	+4,8	+4,3

La durée de l'hyperlacticémie est variable ; le retour à la normale a généralement lieu entre la 1^{re} et la 2^e heure. Il n'est pas

rare, et le phénomène a d'ailleurs été constaté par d'autres que nous, de voir la lactécémie continuer à diminuer au cours de la

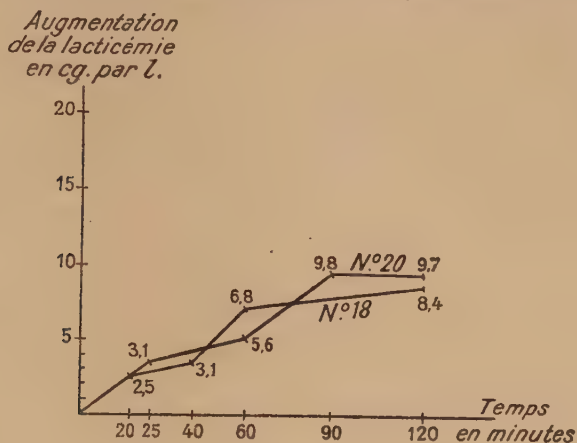


FIG. 3.

2^e heure, de sorte que les valeurs trouvées en fin d'expérience sont inférieures aux valeurs initiales.

L'administration buccale de lactate chez les *hépatiques* nous a permis de distinguer, suivant les cas, deux types de réponses :

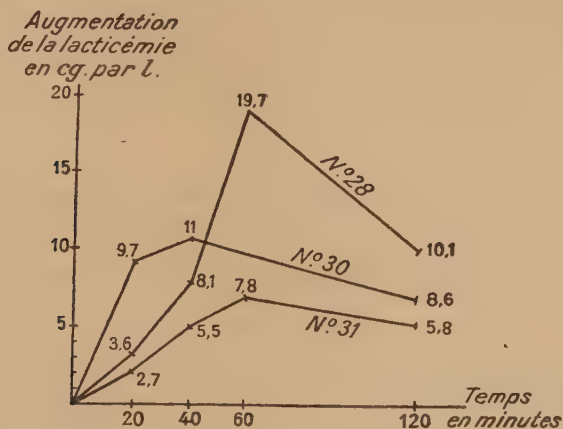


FIG. 4.

un type franchement anormal, caractérisé par une ascension continue de la courbe lactécémique pendant les deux heures que durait l'expérience ; l'autre type, plus voisin de la normale,

se caractérise par une exagération de la valeur du maximum et par une prolongation de l'hyperlacticémie. Sur les 11 courbes que nous avons pu établir, 4 sont du premier type, 7 du deuxième.

Chez les sujets du 1^{er} groupe, dont les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous, on note une augmentation progressive et lente de la lacticémie. Des raisons matérielles nous ont empêché de déterminer la durée de l'hyperlacticémie et le maximum atteint.

TABEAU IX.

N°	Sujet	Diagnostic	Lacticémie en cg p. l. avant	Variations de la lacticémie en cg. p. litre, après					
				20'	25'	40'	60'	90'	120'
17	Ga	Cirrhose (Diabète)	19,7	—	+3,6	+3,5	+6,5	—	+ 8,4
18	Er	Cirrhose	16	+2,5	—	+3,1	+6,8	—	+ 8,4
20	Vi	—	14,9	—	+3,1	—	+5,6	+9,8	+ 9,7
32	Po	Stéatose	23	—	+3,7	+5	+3,4	—	+11,9

Chez les sujets du 2^e groupe l'augmentation maxima de la lacticémie est comprise entre 10 et 20 cg., c'est-à-dire qu'elle est bien plus accentuée que chez les sujets normaux ; le retour à la normale est retardé puisqu'il n'est pas réalisé à la fin de la 2^e heure ; les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau suivant :

TABEAU X.

N°	Sujet	Diagnostic	Lacticémie en cg. p. l. avant	Variations de la lacticémie en cg. p. litre, après				
				20'	40'	60'	90'	120'
28	Se	Cirrhose	15,2	+3,6	+ 8,1	+19,7	—	+10,1
31	Ch	Cirrhose hypertrophique	15,3	+2,4	+ 5,5	+ 7,8	—	+ 5,8
30	So	Cirrhose	17,7	+9,7	+11,2	—	+8,6	—
33	Va	Cirrhose	18,8	0	+13,5	+20,3	—	+17,2
25	Ste	Foie cardiaque	13,2	+3,7	+ 7,9	+11,3	—	+ 6,5
34	Ar	Hépatomégalie dans cancer gastrique	29,5	+5,9	+ 9,8	+11,3	—	+ 4,5
23	Vi	Ictère catarrhal	12,8	+1,3	+ 4,6	+10	—	+ 3,5

Nous aurions voulu transposer au domaine de l'acide lactique l'intéressante notion de l'aire d'hyperglycémie provoquée, préconisée par M. LABBÉ. Nous n'avons pas pu l'appliquer aux malades du groupe I, car le maximum n'ayant pas été atteint, l'aire n'est pas calculable. Pour les malades du groupe II, l'allure des courbes se différencie suffisamment de celle des courbes normales pour que le calcul des aires ait paru inutile.

Nous ne discuterons pas longuement les raisons qui peuvent conduire à obtenir deux formes de courbes, parce que nous pensons que cette classification est arbitraire. Les courbes du type I ne sont, en effet, continuellement croissantes, que parce que la durée de l'expérience était limitée à 2 heures ; si l'expérience avait pu être prolongée, la lacticémie eut présenté un maximum et le retour à la normale aurait eu lieu vers la 3^e ou la 4^e heure. Les courbes du type I diffèrent donc de celles du type II surtout en ce que la montée de la lacticémie et le retour à la normale sont encore plus exagérément lents.

Deux facteurs semblent interférer dans ces phénomènes : l'altération du parenchyme hépatique, qui rend le foie moins apte à faire disparaître l'acide lactique, par oxydation ou resynthèse ; le ralentissement de la circulation porte qui s'oppose à la diffusion de l'acide lactique, et à son absorption rapide. Ces deux facteurs sont intriqués, et il est difficile de discriminer la part qui revient à chacun d'eux. La comparaison des résultats des épreuves faites par voie buccale et par voie veineuse, nous a semblé pouvoir donner quelques indications à ce sujet.

C. COMPARAISON CHEZ UN MÊME MALADE DES EFFETS DE L'ADMINISTRATION DE L'ACIDE LACTIQUE PAR VOIE BUCCALE ET PAR VOIE VEINEUSE.

Dans les épreuves où l'acide lactique est administré par voie intra-veineuse, celui-ci arrivant au foie par la voie artérielle, n'est guère influencée par la stase portale, si elle existe. Au contraire, ce facteur influence au premier chef les variations de la lacticémie après l'administration buccale.

Les deux épreuves ont pu être pratiquées à quelques jours d'intervalle chez 5 sujets (N^{os} 20, 25, 28, 33, 34).

Chez l'un des sujets (28) atteint de cirrhose, les deux épreuves

furent concordantes à montrer l'atteinte du fonctionnement hépatique. Chez trois autres sujets (cirrhoses N^{os} 33 et 20, foie cardiaque N^o 25) l'épreuve par voie veineuse est subnormale, tandis que l'épreuve par voie buccale est franchement anormale ; ici, le trouble serait surtout de nature circulatoire. Enfin, chez un sujet (N^o 34) à symptomatologie complexe (cancer de l'estomac avec gros foie), l'épreuve par voie buccale étant seule anormale pourrait indiquer un trouble hépato-portal qui ne serait pas attribuable à une lésion parenchymateuse.

Ces fait nous semblent cadrer avec ceux qui ont été signalés à propos du retard du transit hépato-portal au cours des cirrhoses (M. VILLARET) et à propos des troubles glycopexiques du foie (A. BEAUDOIN ; M. LABBÉ ; N. FIESSINGER). Nos résultats concernant l'hyperlacticémie provoquée chez les hépatiques peuvent aussi être rapprochés de ceux concernant l'alcoolémie chez ces mêmes malades. N. FIESSINGER et ses coll.⁴⁷⁸ ont remarqué que chez les hépatiques, les courbes d'alcoolémie provoquée présentent un certain « tassement » par rapport aux courbes obtenues chez les sujets normaux. Ce tassement est rapporté par les auteurs soit à une diminution de l'absorption intestinale par suite de la stase portale, soit plutôt à une sclérose du parenchyme hépatique constituant un barrage à la traversée sanguine. Nous pensons que le ralentissement et la prolongation de l'ascension de la courbe de la lacticémie, que nous avons notés surtout dans les courbes du type I, sont des phénomènes identiques au « tassement » observé dans le cas de l'alcool et qu'ils sont susceptibles de la même interprétation.

En résumé, nos expériences permettent d'admettre que la lacticémie de base des hépatiques est le plus souvent normale, qu'elle n'augmente notablement que dans les cas graves. L'administration de lactate de sodium par voie intra-veineuse aboutit à une hyperlacticémie qui est le plus souvent, mais non toujours, plus marquée que chez le sujet normal. L'ingestion de lactate provoque des modifications de la lacticémie qui peuvent se rapporter à deux types : ascension lente et prolongée ou ascension rapide et accentuée de la courbe d'hyperlacticémie ; le retour à la valeur initiale est ralenti.



CONCLUSIONS

L'acide lactique a suscité de nombreux travaux depuis l'époque où BERZELIUS reconnut sa présence dans le muscle et dans divers produits d'origine animale. Mais c'est surtout dans ces vingt dernières années que les résultats expérimentaux se sont accumulés dans l'espoir d'élucider le rôle important joué par l'acide lactique dans le métabolisme glucidique. Ces travaux font de l'acide lactique, non plus le promoteur de l'activité musculaire, mais un témoin non obligatoire de celle-ci. La revue critique des travaux centrés sur la formation, la disparition et le rôle de l'acide lactique dans le monde animal nous a paru une tâche qui n'est pas sans intérêt et qui constitue l'objet principal de ce travail, qui a comporté par ailleurs des recherches personnelles exposées ci-après.

I. — La première partie est consacrée à l'exposé des conditions générales de la formation et de la disparition de l'acide lactique chez les êtres vivants : *a*) formation dans toutes les cellules placées en anaérobiose, formation, même en aérobiose, pour certaines cellules normales (hématies, rétine, cristallin...) et surtout pour les cellules tumorales ; *b*) disparition sous l'influence de l'oxygène, l'acide lactique pouvant être simplement comburé ou subir, par le mécanisme de la réaction de PASTEUR, une transformation non oxydative qui aboutit souvent à une resynthèse de glucides.

II. — La deuxième partie traite du dosage de l'acide lactique dans les milieux biologiques. Les précautions qui s'imposent pour le prélèvement, la nécessité d'éliminer les substances gênantes y sont signalées. Nous passons en revue les différentes méthodes de dosages qui ont été proposées : gravimétriques,

titrimétriques, colorimétriques, gazométriques. Nous exposons en détail la technique de FRIEDEMANN et GRAESER de détermination de la lacticémie en y incorporant les quelques modifications que nous avons été amené à lui apporter.

III. — La troisième partie est réservée à l'étude de la lacticémie et du métabolisme lactique des divers tissus et organes pris isolément. Des recherches sur la teneur en acide lactique de l'animal entier n'ayant presque jamais été faites (et étant souvent impossibles à réaliser), il nous a fallu passer en revue les divers organes au point de vue de leur capacité à faire apparaître ou disparaître de l'acide lactique tant *in vitro* qu'*in vivo*. Les travaux étant très nombreux et souvent contradictoires, nous avons accompagné leur exposé de courts résumés qui suivent l'étude de chacun des principaux organes. Le sang, en tant que reflet du métabolisme lactique de l'organisme, a été particulièrement étudié et les rapports entre l'acide lactique et la glycolyse, les variations de la lacticémie sous des influences variées sont discutées. Les divers organes et tissus, et principalement le muscle et le foie, semblent capables suivant les circonstances, de former ou de faire disparaître l'acide lactique. Les cellules tumorales présentant une glycolyse particulièrement intense, il nous a paru nécessaire de consacrer un chapitre spécial à l'étude du métabolisme lactique des tissus en croissance, tissus tumoraux, tissus embryonnaires.

IV. — Dans la quatrième partie, nous envisageons les répercussions sur le métabolisme lactique de divers états pathologiques. Nous avons spécialement étudié les cardiopathies, les maladies du foie, les affections des muscles, les maladies de la nutrition, le cancer. Pour chaque maladie, nous envisageons l'importance de la lacticémie, voire de la lacticurie ou de la lacticorachie dans les conditions basales et dans des conditions d'hyperlacticémie provoquée. D'une manière générale, les résultats de cette étude sont assez décevants en ce qui concerne les indications que le laboratoire peut apporter à la clinique : la lacticémie est très rarement diminuée ; l'hyperlacticémie qui est constante dans le béri-béri, n'est pathognomonique d'aucune affection ; on la trouve fréquemment dans les formes graves de

maladies s'accompagnant d'anoxie et parfois dans les états hépatiques.

C'est dans ce domaine que nous apportons une contribution personnelle à l'étude de la lacticémie. Les recherches que nous avons effectuées nous permettent d'admettre que la lacticémie basale des hépatiques est rarement modifiée, mais que les épreuves de surcharge, tant intra-veineuse que buccale, peuvent mettre en évidence une diminution du pouvoir du foie à faire disparaître l'acide lactique circulant.

Vu : le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu : Le Président de la thèse,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.



BIBLIOGRAPHIE

Les indications « Ber. » et « Abst. A. » mentionnées toutes les fois que nous n'avons pu nous reporter à l'article original signifient « Berichte über die gesamte Biologie, Abteilung B : gesamte Physiologie und Pharmakologie » et « British chemical Abstracts, A (pure chemistry) ».

* * *

1. ABRAHAM (A.). — *Z. klin. Med.*, 1926, **104**, 609.
2. ABRAHAM (A.) et ALTMANN (M.). — *Klin. Woch.*, 1927, **6**, 456.
3. ABRAMSON (H. A.) et EGGLETON (P.). — *J. biol. Chem.*, 1927, **75**, 745.
4. ABRAMSON (H. A.) et EGGLETON (P.). — *J. biol. Chem.*, 1927, **75**, 753.
5. ABRAMSON (H. A.); EGGLETON (M. G.) et EGGLETON (P. J.). — *J. biol. Chem.*, 1927, **75**, 763.
6. ACHELIS (H.) et SCHNEIDER (E.). — *Dtsch. Z. Chir.*, 1929, **217**, 161.
7. ADACHI (K.). — *Tohoku J. exper. Med.*, 1932, **20**, 93.
8. ADACHI (K.) et KASAI (Sh.). — *Tohoku J. exper. Med.*, 1932, **20**, 191.
9. ADLER (A.) et LANGE (H.). — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1927, **157**, 129.
10. ADLER (E.), v. EULER (H.) et HELLSTRÖM (H.). — *Nature*, 1936, **138**, 968.
11. ADLER (K.). — *Arch. Gynäk.*, 1930, **141**, 306.
12. AIBARA (C.). — *J. of Biochem.*, 1922, **1**, 457.
13. ALLCROFT (W. M.) et STRAND (R.). — *Biochem. J.*, 1933, **27**, 512.
14. ALESSANDRO (G. D'). — *Z. Krebsf.*, 1936, **43**, 452.
15. ALESSANDRO (G. D') et PETRUCCI (S.). — *Biochem. Z.*, 1936, **285**, 72.
16. ALPERN (D.), SIMONSON (E.), SIRKINA (G.) et TUTKIEWITSCH. — *Arch. ges. Physiol.*, 1935, **235**, 554.
17. ANNAU (E.), BANGA (I.), GOESZY (B.), LAKI (K.), STAUB (B.) et SZENT-GIÖRGYI (A.). — *Z. physiol. Chem.*, 1935, **236**.
18. ANREP (G. V.) et CANNAN (R. K.). — *J. Physiol.*, 1923, **58**, 244.
19. ANSELMINO. — *Journal des Progrès*, **2**, 121.
20. ANSELMINO (K. J.). — *Biochem. Z.*, 1930, **221**, 484.
21. ANSELMINO (K. J.), EICHLER (O.) et SCHLOSSMANN (H.). — *Biochem. Z.*, 1929, **205**, 485.
22. ANSELMINO (K. J.) et HOFFMANN (F.). — *Arch. Gynäk.*, 1930, **142**, 289.
23. — *Klin. Woch.*, 1930, **9** (II), 1768.
24. APFELBAUM (E.). — *Bull. intern. Acad. pol. sci., Cl. Med.*, 1934, 57.
25. ARAI (Y.). — *Mitt. Med. Ges. Tokio*, 1933, **47**, 737.

26. ARAKI (T.). — *Z. physiol. Chem.*, 1891, **15**, 335.
27. — *Z. physiol. Chem.*, 1891, **15**, 546.
28. — *Z. physiol. Chem.*, 1892, **16**, 201.
29. — *Z. physiol. Chem.*, 1892, **16**, 453.
30. — *Z. physiol. Chem.*, 1893, **17**, 311.
31. — *Z. physiol. Chem.*, 1894, **19**, 422.
32. ARNING (D.). — *J. Physiol.*, 1927, **63**, 107.
33. ARTHUS (M.). — *Archives de physiologie*, 1891, **3**, 425.
34. — *Archives de physiologie*, 1892, **4**, 337.
35. ARVAY (AV.) et LENGYEL (L.). — *Biochem. Z.*, 1931, **239**, 128.
36. ASADA (T.). — *Jap. J. med. sci., Trans. IV Pharmacol.*, 1934, **8**, 119,
d'après Ber., 1935, **84**, 325.
37. — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1935, **14**, 1256.
38. — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1935, **15**, 295.
39. — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1935, **15**, 305.
40. — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1936, **16**, 284.
41. — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1936, **16**, 313.
42. — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1936, **16**, 331.
43. ASCOLI (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 902.
44. — *Klin. Woch.*, 1935, **14**, 1593.
45. ASHFORD (Ch. A.). — *Biochem. J.*, 1933, **27**, 903.
46. — *Biochem. J.*, 1934, **28**, 2229.
47. ASHFORD (Ch. A.) et DIXON (K. C.). — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 157.
48. ASHFORD (Ch. A.) et HOLMES (E. G.). — *Biochem. J.*, 1929, **23**, 748.
49. — *Biochem. J.*, 1931, **25**, 2028.
50. ASZKENAZY (Ch.), STERN (K.) et WILLHEIM (R.). — *Biochem. Z.*, 1937, **293**, 30.
51. ASZODI (Z.). — *Biochem. Z.*, 1928, **192**, 8.
52. AUBEL (E.), GAYET (R.) et KHOUVINE (Y.). — *Ann. de physiol.*, 1931, **7**, 302.
53. AUBEL (E.), KHOUVINE (Y.) et ARRAGON (G.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **25**, 1070.
54. AUBEL (E.) et SIMON (E.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, 905.
55. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 373.
56. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 1187.
57. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 400.
58. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 658.
59. — *Biochem. Z.*, 1935, **276**, 309.
60. AUERBACH (L.). — *Z. klin. Med.*, 1930, **114**, 388.
61. AVERY (B. F.) et HASTINGS (A. B.). — *J. biol. Chem.*, 1931, **94**, 273.
62. AVERY (B. F.), KERR (S. E.) et GHANTUS (M.). — *J. biol. Chem.*, 1935, **110**, 637.
63. AZAROLA (A.) et COLLAZO (J. A.). — *An. Med. Int.*, 1934, **3**, 283,
d'après Ber., 1934, **80**, 432.
64. BACH (D.). — *Presse méd.*, 1937, **45**, 1165.
65. BACH (S. J.) et HOLMES (E. G.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 89.
66. BAER (J.) et BLUM (L.). — *Chem. Zbl.*, 1906 (II), 698.

67. BAÏSSET (A.), BUGNARD (L.) et ROGEON (J.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1938, **20**, 51.
68. BAKER (S. L.), DICKENS (F.) et GALLIMORE (E. J.). — *Brit. J. exp. Path.*, 1929, **10**, 19.
69. BAKER (Z.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 980.
70. — *Biochem. J.*, 1938, **32**, 332.
71. BAKKER (A.). — *Klin. Woch.*, 1927, **6**, 252.
72. BALACHOWSKI (S.) et GUINSBOURG. — *Le Sang*, 1934, **8**, 622.
73. BALDES (K.) et SILBERSTEIN (F.). — *Z. physiol. Chem.*, 1917, **100**, 34.
74. BANAITIS (S. I.) et OPPEL (V. V.). — *J. Physiol. U. R. S. S.*, 1934, **17**, 112.
75. BANCROFT (G.), BECK (L. V.) et RUSSEL (M. A.). — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 2416.
76. BANCROFT (G.) et KINSEY (V. E.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 974.
77. BANG (O.). — *Arb. Physiol.*, 1934, **7**, 544.
78. BANGA (I.), SCHNEIDER (L.) et SZENT-GYÖRGYI (A.). — *Biochem. Z.*, 1931, **240**, 478.
79. BANGA (I.) et SZENT-GYÖRGYI (A.). — *Z. physiol. Chem.*, 1933, **217**, 39.
80. BANGA (I.) et VARGHA (L. V.). — *II Tag. der Ungar. Physiol. Ges., Pecs.* 12-14 mai 1932.
81. BANCROFT. — *The respiratory function of the blood*, II, Cambridge, 1925.
82. BARNETT (G. D.) et MAC KENNEY (A. C.). — *Proc. Soc. exper. Biol. a Med.*, 1925, **23**, 505.
83. BARR (D. P.). — *J. Biol. Chem.*, 1923, **56**, 171.
84. BARR (D. P.), HIMWICH (H. E.) et GREEN (R. P.). — *J. biol. Chem.*, 1923, **55**, 495.
85. — *J. biol. Chem.*, 1923, **55**, 525.
86. — *J. biol. Chem.*, 1923, **55**, 4.
87. BARR (D. P.), RONZONI (E.) et GLASER (J.). — *J. biol. Chem.*, 1928, **80**, 331.
88. BARREDA (P.). — *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1935, **178**, 333.
89. BARRENSCHEEN (H. K.). — *Biochem. Z.*, 1914, **58**, 277.
90. BARRENSCHEEN (H. K.) et BENESCHOVSKY (H.). — *Biochem. Z.*, 1933, **265**, 159.
91. — *Biochem. Z.*, 1935, **276**, 146.
92. BARRENSCHEEN (H. K.), BRAUN (K.) et DREGUSS (M.). — *Biochem. Z.*, 1931, **240**, 381.
93. BARRENSCHEEN (H. K.) et FILZ (W.). — *Biochem. Z.*, 1931, **240**, 409.
94. BARRENSCHEEN (H. K.), SCHEPPACH (K.) et CLAUDATUS (J.). — *Biochem. Z.*, 1932, **256**, 196.
95. BARRON (E. S. G.). — *J. biol. Chem.*, 1929, **84**, 83.
96. BARRON (E. S. G.) et HARROP (G. A.). — *J. biol. Chem.*, 1928, **79**, 65.
97. BARRON (E. S. G.) et HARROP (G. A. jr). — *J. biol. Chem.*, 1929, **84**, 89.
98. BASILIOU (B.) et ZELL (F.). — *Biochem. Z.*, 1931, **238**, 418.
99. BASSANI (B.) et FOFFANI. — *Arch. di Fisiol.*, 1934, **33**, 533.
100. BATTISTINI (S.), CIONINI (A.) et HERLITZKA (L.). — *Arch. Sci. med.*, 1936, **62**, 168.
101. BATTISTINI (S.) et HERLITZKA (L.). — *Minerva Med.*, 1936 (II), 248.
102. BAUER (J.) et MEDVEI (C. V.). — *Dtsch. Med. Woch.*, 1932, 1594 et 1636.

103. BAUER (R.) et NYIRI (W.). — *Wien Klin. Woch.*, 1925, **38**, 853.
104. BAUMBERGER (J. P.) et FIELD (J.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1927, **25**, 87.
105. BEAN (J. W.) et HALDI (J.). — *Am. J. Physiol.*, 1932, **102**, 439.
106. BECKMANN (K.). — *Klin. Woch.*, 1927, **6**, 2229.
107. BECKMANN (K.) et MIRSALIS (T.). — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1928, **159**, 129.
108. BEHRENDT (H.) et HELM (O.). — *Z. Kinderhkl.*, 1926, **42**, 255.
109. BELLET (A.). — *J. Pharm. Chim.*, 1913, **8**, 21.
- 109 bis. BENETATO (G.) et OPRISIU (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **128**, 116.
110. BENOY (M. B.) et ELLIOTT (K. A. C.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1268.
111. BERENBLUM (I.), KENDAL (L. P.) et ORR (J. W.). — *Biochem. J.*, 1936, **30**, 709.
112. BERG (A.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1894, **11**, 882.
113. BERGMANN (G. v.). — *Klin. Woch.*, 1927, **6**, 776.
114. BERGMANN (G. v.) et DRESEL (K.). — *Z. klin. Med.*, 1928, **108**, 120.
115. BERGONZI (M.). — *Arch. Sci. biol.*, 1931, **16**, 235.
116. BERGONZI (M.) et BOLCATO (V.). — *Arch. Sci. biol.*, 1930, **14**, 573.
117. BERKOVICH (E. M.). — *J. Physiol. U. R. S. S.*, 1934, **17**, 383, d'après Abst. A., 1935, 1017.
118. BERLINERBLAU (M.). — *Arch. exp. Path.*, 1887, **23**, 333.
119. BERNARD (Claude). — *Leçons de Physiologie expérimentale I.*, Paris, 1855.
120. — *Leçons sur le diabète.* Paris, 1877.
121. BERNHARD (Fr.). — *Klin. Woch.*, 1928, **7** (I), 1184.
122. BERSIN (Th.). — *Biochem. Z.*, 1932, **248**, 3.
123. BERZELIUS (J. J.). — *Traité de chimie*. II, **7** (trad. franç., 1833).
124. BEST (Ch. H.) et RIDONT (J. H.). — *J. biol. Chem.*, 1925, **63**, 197.
125. BIELCHOWSKY (P.) et THADDEA (S.). — *Z. klin. Med.*, 1934, **120**, 330.
126. BIER (A.). — *Klin. Woch.*, 1929, **8** (II), 1306.
127. BIERICH (R.). — *Z. physiol. Chem.*, 1926, **155**, 245.
128. BIERICH (R.) et ROSENBOHM (A.). — *Z. physiol. Chem.*, 1933, **214**, 271.
129. — *Z. physiol. Chem.*, 1935, **231**, 39.
130. BERRY et MOQUET. — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, **91**, 250.
131. — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, **92**, 593.
132. BINET (L.) et COLLAZO (J.). — *La Médecine*, 1924-1925, **6**, 924.
133. BINET (L.) et KLUKOWSKI (J.). — *J. Physiol. et Path. gén.*, 1933, **31**, 372.
134. BINET (L.) et MAREK (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 13.
135. BISCHOFF (F.) et LONG (M. L.). — *J. Nutrit.*, 1930, **3**, 201, d'après Ber., 1931, **59**, 85.
136. — *Am. J. Physiol.*, 1931, **97**, 215.
137. BLAIR BELL (W.), CUNNINGHAM (L.), JOWETT (M.), MILLET (H.) et BROOKS (J.). — *Brit. Med. J.*, 1928 (I), 126.
138. BLANCHARD (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 944.
139. BLANCHETIÈRE (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **96**, 94.
140. BLATHERWICK (N. R.), BRADSHAW (P. J.), EWING (M. E.), LARSON (H. W.) et SAWYER (S. D.). — *J. Biol. Chem.*, 1935, **111**, 537.

141. BLATHERWICK (N. R.), BRADSHAW (P. J.), CULLIMORE (O. S.), EWING (M. E.), LARSON (H. W.), SAWYER (S. D.). — *J. biol. Chem.*, 1936, **113**, 405.
142. BLUM (L.) et WORINGER (P.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1920, **2**, 88.
143. BOAS (I.). — *Dtsch. Med. Woch.*, 1893, **19**, 940.
144. BOCK (A. V.), DILL (D. B.) et EDWARDS (H. T.). — *J. clin. Investig.*, 1932, **11**, 775.
145. BOCK (A. V.), VANCAULAERT (C.), DILL (D. B.), FOELLING (A.) et HURXTHAL (L. M.). — *J. Physiol.*, 1928, **68**, 136.
146. BODO (R. C.), FRIEDMANN (M. M.) et BENAGLIA (A. E.). — *XIV^e Congr. intern. Physiol.*, Rome, 1932, 36, d'après Ber., 1933, **73**, 482.
147. BOEMER (M.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1930, **149**, 247.
148. BOER (S. DE) et SPANHOFF (R. W.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1933, **89**, 260.
149. BOGUE (J. Y.), EVANS (C. L.) et HSU (F. Y.). — *J. Physiol.*, 1935, **84**, 55 P.
150. BOIVIN (A.) et MESROBEANU (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 273.
151. BOKELMANN (O.). — *Arch. Gynäk.*, 1927, **129**, 726.
152. BOLLMAN (J. L.) et MANN (F. C.). — *Am. J. Physiol.*, 1932, **101**, 12.
153. BORBERG (N. Ch.). — *Z. ges. Neurol. Psych.*, 1916, **32**, 354.
154. BORGER (G.), BAYERLE (H.), MAYR (T.) et PETERS (E.). — *Z. physiol. Chem.*, 1935, **237**, 113.
155. BORNSTEIN (A.), GRIESBACH (W.) et HOLM (K.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1924, **43**, 391.
156. BORNSTEIN (A.) et ROESE (H. F.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1929, **221**, 400.
157. BORNSTEIN (A.) et SCHMUTZLER (E.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1929, **221**, 395.
158. BOSTROEM (G.). — *Biochem. Z.*, 1932, **245**, 85.
159. — *Biochem. Z.*, 1932, **249**, 239.
160. BOTT (A. P.) et WILSON (D. W.). — *J. biol. Chem.*, 1935, **109**, 455.
161. — *J. Biol. Chem.*, 1935, **109**, 463.
162. BOUCHARDAT (A.). — *De la glycosurie ou diabète sucré*, Paris, 1875.
163. BOURDEAU (M.). — *J. Pharm. Chim.*, 1934, **20**, 342.
164. BOYLAND (E.). — *Biochem. J.*, 1928, **22**, 236.
165. — *Biochem. J.*, 1928, **22**, 362.
166. — *Biochem. Z.*, 1931, **237**, 418.
167. BOYLAND (E.) et BOYLAND (M. E.). — *Biochem. J.*, 1934, **28**, 1417.
168. — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 1097.
169. — *Chem. Industry*, 1936, **55**, 840, d'après *Bull. Soc. chim. Doc.*, 1937, 323.
170. — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 454.
171. BOYLAND (E.), BOYLAND (M. E.) et GREVILLE (G. D.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 461.
172. BOYLAND (E.) et BOYLAND (M. E.). — *Biochem. J.*, 1938, **32**, 321.
173. BOYLAND (E.) et MAWSON (C. E.). — *Biochem. J.*, 1934, **28**, 1409.
174. BRAHDY (M. B.). — *Am. J. Dis. Childr.*, 1927, **33**, 451.
175. BRAHDY (M. B.) et BREHME (Th.). — *Z. ges. exper. Med.*, 1928, **59**, 232.
176. BRAND (Tg. v.), REGENDANZ (P.) et WEISE (W.). — *Biochem. Z.*, 1932, d'après *Bul. I. P.*, 1935, **33**, 163.
177. BRAUER (K.). — *Chem. Z.*, 1920, **44**, 494.

178. BRAUNSTEIN (A. E.). — *Biochem. Z.*, 1934, **272**, 21.
179. BREHME (Th.). — *Monatschr. Kinderhkl.*, 1926, **34**, 456.
180. BREHME (Th.) et BRAHDY (B.). — *Biochem. Z.*, 1926, **175**, 348.
181. BREKKE (B.) et DIXON (M.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 2000.
182. BRENTANO (C.). — *Z. klin. Med.*, 1932, **120**, 249.
183. BRIGGS (A. P.), KOECHIG (I.), DOISY (E. A.) et WEBER (C. J.). — *J. biol. Chem.*, 1924, **58**, 721.
184. BRINKAMP (B.). — *Munster Diss.*, 1934, d'après Ber., 1935, **83**, 672.
185. BRISOU (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 1391.
186. BRITTON (S. W.) et SILVETTE (H.). — *Am. J. Physiol.*, 1932, **100**, 701.
187. BROOKS (J.) et JOWETT (M.). — *Biochem. J.*, 1928, **22**, 1413.
188. BROWNE (J. S. L.) et EVANS (C. L.). — *J. Physiol.*, 1934, **80**, 1.
189. BROWNE (J. S. L.) et GRANT (R.). — *Biochem. Z.*, 1933, **264**, 163.
190. BRÜTNER (M. E.). — *Z. phys. Chem.*, 1926, **161**, 282.
191. BRUGSCH (Th.) et HORSTERS (H.). — *Biochem. Z.*, 1927, **188**, 172.
192. BUCHWALD (K. W.) et CORI (C. F.). — *J. biol. Chem.*, 1931, **92**, 355.
193. BUCHWALD (K. W.), CORI (C. F.) et FISHER (R. E.). — *J. biol. Chem.*, 1933, **103**, 763.
194. BUELL (M. V.), ANDERSON (I. A.) et STRAUSS (M. B.). — *Am. J. Physiol.*, 1936, **116**, 274.
195. BUELL (M. V.), STRAUSS (M. B.) et ANDRUS (E. C.). — *J. biol. Chem.*, 1932, **98**, 645.
- 195 bis. BUELL (M. V.) et STRAUSS (M. B.). — *Bull. J. Hopkins Hosp.*, 1934, **55**, 220, in 140.
196. BÜNGELER (W.). — *Klin. Woch.*, 1931, **10**, 593.
197. — *Klin. Woch.*, 1932, **11**, 1982.
198. — *Z. Krebsf.*, 1936, **44**, 141.
199. BÜNGELER (W.) et EHRHARDT (K.). — *Klin. Woch.*, 1931, **10** (I), 593.
200. BÜRGER (M.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1923, **31**, 1.
201. BÜRGER (M.), HORN (F.) et RUPPERT (V.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1935, **178**, 282.
202. BÜRGI (Fr.). — *Z. Biol.*, 1924, **81**, 253.
203. BÜTTNER (M. E.). — *Klin. Woch.*, 1926, **5** (II), 1507.
204. — *Beitr. z. klin. Chir.*, 1926, **135**, 569.
205. BUFANO (M.). — *Fisiol. Med.*, 1931, **2**, 229, d'après Ber., 1932, **62**, 351.
206. BUFANO et SANTUCCI. — *Cuore e circolazione*, 1931, 65, in 223.
207. BUHMANN (A.). — *Biochem. Z.*, 1936, **287**, 145.
208. BUMM (E.). — *Dtsch. med. Woch.*, 1934, **60**, 1173.
209. BUMM (E.) et APPEL (H.). — *Z. physiol. Chem.*, 1932, **210**, 79.
210. BUMM (E.), APPEL (H.) et COUCEIRO (P.). — *Z. physiol. Chem.*, 1933, **220**, 186.
211. BUMM (E.), APPEL (H.) et FEHRENBACH (K.). — *Z. physiol. Chem.*, 1934, **223**, 207.
212. BUMM (E.) et FEHRENBACH (K.). — *Z. physiol. Chem.*, 1930, **193**, 238.
213. — *Z. physiol. Chem.*, 1931, **195**, 101.
214. BURGER (W.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1930, **150**, 298.
215. BURN (J. M.) et MARKS (M. P.). — *J. Physiol.*, 1926, **61**, 497.
216. CAHN (T.). — *Ann. Physiol. Physico-Chim. biol.*, 1933, **9**, 393.

217. CAHN (Th.) et HOUGET (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 1319.
218. — *Biochimie de la contraction musculaire*. Hermann et C^{ie}, Paris, 1934.
219. — *C. R. Ac. Sc.*, 1936, **202**, 354.
220. CAJORI (F. A.), CROUTER (C. Y.) et PEMBERTON (R.). — *Arch. int. Med.*, 1924, **34**, 566.
221. CALABRESI (M.). — *Riforma Med.*, 1931, **47**, 1365.
222. CALABRESI (M.) et SCHWARZ (W.). — *Riforma Med.*, 1930 (II) 1111, d'après Ber., 1931, **58**, 333.
223. — *Clin. Med. Ital., N. S.*, 1933, **64**, 423.
224. CALO. — *Acta Cancrologia Budapest*, **1**, 1.
225. CAMIS (M.). — *Arch. Ital. Biol.*, 1934, **91**, 35, d'après Abst. A., 1935.
226. CAMPBELL (J. A.) et WEBSTER (Th. A.). — *Biochem. J.*, 1922, **16**, 106.
227. CAMPBELL (W. R.) et MALTBY (E. J.). — *J. clin. Investig.*, 1928, **6**, 303.
- 227 bis. CANNAVÒ. — *Studi sull'acidosi renale*. Capelli Bologna, 1932, in 248.
228. CARLSTRÖM (B.). — *Skand. Arch. Physiol.*, 1933, **63**, 164.
229. CARREL (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **93**, 1083.
230. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **96**, 1121.
231. CARRUTHERS (A.). — *Chin. J. Physiol.*, 1930, **4**, 65.
232. CASE (E. M.). — *Biochem. J.*, 1931, **25**, 561.
233. CASE (E. M.) et COOK (R. P.). — *Biochem. J.*, 1931, **25**, 1319.
234. CASE (E. M.) et MAC CULLAGH (D. R.). — *Biochem. J.*, 1928, **22**, 1060.
235. CATTANEO (L.). — *Atti. della Soc. ital. di ost. e gin.* (déc. 1928), in 236.
236. — *Ann. Ostetric.*, 1930, **52**, 647.
237. CAYLA (J.) et DULCY (J.). — *Soc. Sci. Med. Biol.* Montpellier, 1932-33, **14**, 489.
238. CHAIKOFF (I. L.), REICHERT (F. L.), READ (L. S.) et MATHES (M. E.). — *Am. J. Physiol.*, 1935, **113**, 306.
239. CHAIN (E.). — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1936, **26**, 299.
240. CHAMBERS (W. H.), KENNARD (M. A.), POLLACK (H.) et DANN (M.). — *J. biol. chem.*, 1932, **97**, 525.
241. CHANG (T. H.) et GERARD (R. W.). — *Am. J. Physiol.*, 1933, **104**, 291.
242. CHARIT (B. J.), NEUFACH (S. A.) et MOROZOVA (K. N.). — *C. R. Ac. Sci. U. R. S. S.*, 1936, **1**, 127, d'après Ber., 1936, **94**, 571.
243. CHELLE (L.). — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1914, **54**, 193.
244. CHELLE (L.) et MAURIAC (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1914, **76**, 852.
245. — *C. R. Soc. Biol.*, 1914, **77**, 110.
246. CHEVASSUT (K.). — *Quart. J. Med.*, 1927, **21**, 91.
247. CHRZASZCZEWSKI (St.) et MOZOLOWSKI (Wl.). — *Biochem. Z.*, 1928, **194**, 233.
248. CIONINI (A.) et HERLITZKA (L.). — *Minerva Med.*, 1936, **27** (II), 268.
249. CLARK (A. J.), GADDIE (R.) et STEWART (C. P.). — *J. Physiol.*, 1932, **75**, 321.
250. — *J. Physiol.*, 1933, **77**, 432.
251. — *J. Physiol.*, 1934, **82**, 265.
252. CLAUSEN (S. W.). — *J. biol. Chem.*, 1922, **52**, 263.
253. COBET (R.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1929, **145**, 140.

254. COHEN (M.), KILLIAN (J. A.) et METZGER (N.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1924-1925, **22**, 445.
255. COHEN (M.) et KILLATER (J. A.). — *Ber. 13 Conc. Ophthal. Amsterdam*, 1929, 166.
- 255 bis. COHN (M.). — *Z. physiol. Chem.*, 1914-1915, **93**, 84.
256. COHN (M.) et MEYER (R.). — *Z. physiol. Chem.*, 1914-1915, **93**, 46.
257. COLASANTI (G.) et MOSCATELLI (R.). — *Boll. della R. Accad. Med. di Roma*, 1886-1887, fasc. VIII, in 701.
258. COLLAZO (J. A.). — *La Med. Ibero*, 1933, **17**, 806, in 260.
259. COLLAZO (J. A.) et ALMELA (J.). — *Ann. méd.*, 1935, **38**, 371.
260. COLLAZO (J. A.) et BARBUDO (J.). — *Presse méd.*, 1934, **42**, 1898.
261. COLLAZO (J. A.) et BONILLA MARTI (F.). — *Ann. Méd.*, 1935, **38**, 383.
262. COLLAZO (J. A.), HAENDEL (M.) et RUBINO (P.). — *Dtsch. med. Woch.*, 1924, **50** (I), 747.
263. COLLAZO (J. A.) et LEWICKI (I.). — *Ann. Méd.*, 1925, **18**, 153.
264. — *Dtsch. med. Woch.*, 1925, **51** (I), 600.
265. — *Biochem. Z.*, 1925, **158**, 136.
266. COLLAZO (J. A.) et MORELLI (E.). — *J. Physiol. et Path. gén.*, 1926, **24**, 54.
267. — *J. Physiol. et Path. gén.*, 1926, **24**, 76.
268. — *J. Physiol. et Path. gén.*, 1926, **24**, 508.
269. COLLAZO (J. A.) et PI-SUNER BAYO (C.). — *Rev. Med. Barcelona*, 1931, 105, d'après *Ber.*, 1932, **62**, 312.
270. — *Rev. Med. Barcelona*, 1931, 119, d'après *Ber.*, 1932, **67**, 80.
271. — *Biochem. Z.*, 1931, **238**, 335.
272. COLLAZO (J. A.), PI-SUNER BAYO (C.) et MORROS (J.). — *An. Med. int.*, 1936, **5**, 353, d'après *Ber.*, 1937, **96**, 391.
273. COLLAZO (J. A.) et PUYAL (J.). — *Klin. Woch.*, 1932, **11** (II), 1947.
274. COLLAZO (J. A.), PUYAL (J.) et CASTELLANO (J.). — *An. Soc. exp. Fis. Quim.*, 1932, **30**, 759, d'après *B. S. C.*, 1934 (I), 162.
275. — *An. Soc. exp. Fis. Quim.*, 1932, **30**, 764, d'après *B. S. C.*, 1934 (I), 162.
276. COLLAZO (J. A.), PUYAL (J.) et TORRES (I.). — *La Med. Ibero*, 1933, 831, in 260.
277. — *Arch. espan. Oncol.*, 1932, **3**, 21, d'après *Ber.*, 1933, **70**, 482.
278. — *An. Med. int.*, 1933, **2**, 133, d'après *Ber.*, 1933, **74**, 88.
279. — *Arch. ges. Physiol.*, 1933, **233**, 503.
280. COLLAZO (J. A.) et SUPNIEWSKI (J.). — *Biochem. Z.*, 1924, **154**, 423.
281. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **92**, 367.
282. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **92**, 370.
283. COLLENS (W. S.), GOLDZIEHER (M.) et KOSTER (H.). — *Klin. Woch.*, 1931, **10** (I), 582.
284. COLTRIN (G. S.). — *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1932, **29**, 854.
285. CONCILHIS (N. DE). — *Sperimentale*, 1935, **89**, 82, d'après *Zbl.-ges. Ophthal.*, 1936, **34**, 150.
286. CONTEJEAN. — *Thèse Paris*, 1892.
287. COOK (L. C.) et HURST (R. H.). — *J. Physiol.*, 1933, **79**, 443.
288. COPE (O.) et CORKILL (A. B.). — *J. Physiol.*, 1937, **82**, 407.

289. COPE (O.), CORKILL (A. B.), MARKS (H. P.) et OCHOA (S.). — *J. Physiol.*, 1934, **82**, 305.
290. COPE (O.) et THOMPSON (R. H.). — *J. Physiol.*, 1937, **88**, 417.
291. CORDIER (D.) et MAGNE (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, 899.
292. CORDIER (D.), MAGNE (H.) et MAYER (A.). — *Ann. Physiol. et Phys.-Chim. biol.*, 1930, **6**, 615.
293. — *Ann. Physiol. Phys.-Chim. biol.*, 1931, **7**, 759.
294. CORI (C. F.). — *J. Biol. Chem.*, 1925, **63**, 253.
296. — *Physiol. Rev.*, 1931, **11**, 143.
297. CORI (C. F.) et BUCHWALD (K. W.). — *Am. J. Physiol.*, 1930, **95**, 71.
298. CORI (C. F.), COLOWICK (S. P.) et CORI (G. T.). — *J. biol. Chem.*, 1937, **121**, 465.
299. CORI (C. F.) et CORI (G. T.). — *J. biol. Chem.*, 1925, **64**, 11.
300. — *J. biol. Chem.*, 1925, **65**, 397.
301. — *J. Canc. Res.*, 1928, **12**, 301.
302. — *J. biol. Chem.*, 1928, **79**, 309.
303. — *J. biol. Chem.*, 1928, **79**, 321.
304. — *J. biol. Chem.*, 1928, **79**, 343.
305. — *J. biol. Chem.*, 1929, **81**, 389.
306. — *J. biol. Chem.*, 1929, **84**, 683.
307. CORI (G. T.), CORI (C. F.) et BUCHWALD (K. W.). — *J. biol. Chem.*, 1930, **86**, 375.
308. — *Am. J. Physiol.*, 1930, **93**, 273.
309. CORI (G. T.) et CORI (C. F.). — *J. biol. Chem.*, 1933, **99**, 493.
310. CORI (C. F.) et CORI (G. T.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1933, **172**, 249.
311. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1936, **34**, 702.
- 311 bis. CORI (G. T.). — *J. biol. Chem.*, 1930, **87**, 13.
312. CORI (G. T.) et CORI (C. F.). — *Proc. Soc. exp. biol. Med.*, 1937, **36**, 119.
313. CORKILL (A. B.) et OCHOA (S.). — *J. Physiol.*, 1934, **82**, 399.
314. COURAUD (J. P. S.). — *Thèse Pharmacie*, Bordeaux, 1934-1935.
315. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 155.
316. COURTICE (F. C.) et DOUGLAS (C. G.). — *Proc. Roy. Soc.*, 1936 B, **119**, 381.
317. CRABTREE (H. G.). — *Biochem. J.*, 1928, **22**, 1289.
318. — *Biochem. J.*, 1929, **23**, 536.
319. GRANDALL. — *J. Labor. clin. Med.*, 1928, **13**, 1046, d'après Ber., 1929, **48**, 23.
320. CRISMER (R.). — *Arch. int. Physiol.*, 1936, **43**, 1.
321. — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 1345.
322. CRUICKSHANK (E. W. H.) et STARTUP (C. W.). — *Am. J. Physiol.*, 1932, **99**, 408.
323. — *J. Physiol.*, 1934, **80**, 179.
324. CRUZ (A. F.). — *Arch. Med. Cir. y Espec.*, 1935, **38**, 843.
325. CZEMERYS (G.). — *Gruzlica*, 1934, **11**, n° I, d'après *Pr. Med.*, 1934, n° 93, 224.
326. DAEHNHARDT. — *Lehrb. physiol. Chem.* 4^e Aufl. Braunschweig, 1878, in 607.
327. DAKIN (H. D.) et DUDLEY (H. W.). — *J. biol. Chem.*, 1913, **14**, 423.
328. — *J. biol. Chem.*, 1913, **15**, 127.

329. — *J. biol. Chem.*, 1913, **15**, 463.
330. DAMBLÉ (K.) et REUTER (A.). — *Z. klin. Med.*, 1933, **125**, 690.
331. DAMBROSI (R. G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 344.
332. DAPPER (M.). — *Biochem. Z.*, 1913, **51**, 398.
333. DAS (N. B.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1116.
334. — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1124.
335. DAUTREBANDE (L.). — *Les échanges respiratoires*. Les Pr. univers. Paris, 1930.
336. — *Oxygénothérapie et carbothérapie*. Masson et C^{ie}. Paris, 1937.
337. DAUTREBANDE (L.), DAVIES (H. W.) et MEAKINS (J.). — *Heart*, 1923, **10**, 133.
338. DAVENPORT (H. A.) et DAVENPORT (H. K.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1927-1928, **25**, 177.
339. — *J. Biol. Chem.*, 1928, **76**, 651.
340. DAVIS (J. E.) et HASTINGS (A. B.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1930-1931, **28**, 378.
341. — *Proc. Soc. exp. Biol. a Med.*, 1930-1931, **28**, 747.
342. DAVIS (J. E.) et SLATER (W. K.). — *Biochem. J.*, 1928, **22**, 331.
343. — *Biochem. J.*, 1928, **22**, 338.
344. DEBOIS (G.). — *J. Physiol.*, 1930, **70**, 11 P.
345. DEBRÉ (R.), MARIE (J.) et NACHMANSOHN (D.). — *C. R. Ac. Sci.*, 1936, **202**, 520.
346. DELHOUGNE (F.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1930, **152**, 160.
347. DEMUTH (F.). — *Biochem. Z.*, 1931, **234**, 247.
348. DENECKE (G.) et EIMER (K.). — *Z. exper. Med.*, 1924, **42**, 667.
349. DENIGÈS (G.). — *Ann. Chim. Phys.*, 1909, **18**, 149 (8^e série).
350. — *Bull. Soc. Chim.*, 1909, **5**, 647 (4^e série).
351. DENIS (W.) et GILES (U.). — *J. biol. Chem.*, 1923, **56**, 739.
352. DERRA (E.). — *Z. ges. exper. Med.*, 1927, **57**, 657.
353. DERVIZ (G.). — *Z. eksper. Biol. i Med.*, 1929, **12**, 147, d'après Ber., 1930, **54**, 276.
354. DEVADATTA (S. C.). — *J. Physiol.*, 1932, **75**, 21 P.
355. — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1934, **24**, 295.
356. DEVÈZE (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 1113.
357. DEWAN (J. G.) et GREEN (D. E.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1074.
358. DICKENS (F.). — *Nature*, 1933, **131**, 130.
359. — *Biochem. J.*, 1933, **27**, 1141.
360. — *Biochem. J.*, 1936, **30**, 1064.
361. — *Biochem. J.*, 1936, **30**, 1233.
362. DICKENS (F.) et GREVILLE (G. D.). — *Biochem. J.*, 1932, **26**, 1251.
363. — *Biochem. J.*, 1932, **26**, 1546.
364. — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 1468.
365. DICKENS (F.) et PATEY (D. H.). — *The Lancet*, 1930 (II), **229**, 1229.
366. DICKENS (F.) et ŠIMER (F.). — *Biochem. J.*, 1929, **23**, 936.
367. — *Biochem. J.*, 1930, **24**, 1301.
368. DICKENS (F.) et WEIL-MALHERBE (H.). — *Biochem. J.*, 1936, **30**, 659.
369. DIENERSTEIN (Z.) et GENESS (S.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1929, **65**, 371.
370. DIETRICH (S.) et ZEYEN (M.). — *Z. klin. Med.*, 1932, **120**, 517.

371. DISCHE (Z.). — *Biochem. Z.*, 1934, **274**, 51.
372. — *Biochem. Z.*, 1935, **280**, 248.
373. DISCHE (Z.) et LASZLO (D.). — *Biochem. Z.*, 1926, **175**, 413.
374. — *Biochem. Z.*, 1927, **187**, 344.
375. DISCHE (Z.) et RAND (Ch.). — *Biochem. Z.*, 1935, **276**, 132.
376. DISCHE (Z.) et SACHS (K.). — *Biochem. Z.*, 1934, **274**, 346.
377. DIXON (K. C.). — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 973.
378. — *Nature*, 1936, **137**, 742.
379. — *Biol. Rev.*, 1937, **12**, 431.
380. DIXON (K. C.) et HOLMES (E.). — *Nature*, 1935, **135**, 995.
381. DIXON (M.) et KEILIN (D.). — *Biochem. J.*, 1933, **27**, 86.
382. DIXON (M.) et LUTWAK-MANN. — *Nature*, 1937, **139**, 548.
383. DMITRENKO (M.), OKUN (M.) et MASTROWAJA (M.). — *Arb. Physiol.*, 1933, **6**, 580.
384. DODDS (E. C.) et GREVILLE (D. G.). — *Lancet*, 1934 (I), **226**, 398.
385. DODDS (E. C.) et ROBERTSON (J. D.). — *Quart. J. Med.*, 1930, **23**, 175.
386. — *Lancet*, 1930 (I), 171.
387. DOISY (E. A.), BRIGGS (A. P.), WEBER (C. J.) et KOECHIG (I.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1925, **22**, 57.
388. DOUGLAS (C. G.) et HALDANE (J. S.). — *J. Physiol.*, 1909, **38**, 431.
389. DOWNES (H. R.). — *J. Canc. Res.*, 1929, **13**, 268.
390. DRESEL (K.). — *Klin. Woch.*, 1928, **7** (I), 504.
391. DRESEL (K.) et HIMMELWEIT (F.). — *Z. klin. Med.*, 1930, **112**, 528.
392. DRUCKREY (H.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1936, **180**, 231.
393. DRURY (D. R.) et MAC MASTER (P. D.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1929, **27**, 48.
- 393 bis. DUDLEY (H. W.). — *Biochem. J.*, 1931, **25**, 439.
394. DUFFAU (R.). — *Bull. Sci. Pharm.*, 1936, **43**, 577.
395. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 1194.
396. — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **125**, 436.
397. — *C. R. Ac. Sci.*, 1937, **204**, 192.
398. DULCY (J.). — *Thèse Médecine Montpellier*, 1934.
399. DUSSER DE BARENNE (J. G.) et BURGER (G. C. E.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1928, **218**, 239.
400. EASTMAN (N. J.) et MAC LANE (C. M.). — *Bull. Hopkins Hosp.*, 1931, **48**, 261.
401. EBINA (I.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1932, **19**, 139.
402. EDWARDS (H. T.). — *Am. J. Physiol.*, 1936, **116**, 367.
403. EDWARDS (H. T.), MARGARIA (R.) et DILL (D. B.). — *J. biol. Chem.*, 1933, **100**, XXXVIII.
404. EGGLETON (M. G.) et EVANS (C. L.). — *J. Physiol.*, 1930, **70**, 261.
405. — *J. Physiol.*, 1930, **70**, 269.
406. EHRMANN (R.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1926, **115**, 45.
407. EICHHOLTZ (F.) et BAUMGART (K.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1935, **178**, 161.
408. EICHHOLTZ (F.), ZWERG (H. G.) et KLUGE (L.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1933, **174**, 210.
409. EISMAYER (G.) et QUINCKE (H.). — *Z. Biol.*, 1930, **89**, 523.

410. EKKERT (L.). — *Pharm. Zentralhalle*, 1925, **66**, 552.
411. ELDER (D.). — *The nature of the vitreous body*, London, 1930.
412. ELEK (L.) et MOLNAR (P.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1926, **51**, 673.
413. ELIAS (H.) et SAMMARTINO (U.). — *Biochem. Z.*, 1921, **117**, 10.
414. ELLIOTT (K. A. C.). — *Nature*, 1934, **134**, 254.
415. ELLIOTT (K. A. C.) et BAKER (Z.). — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 2396.
416. ELLIOTT (K. A. C.), BENOY (M. P.) et BAKER (Z.). — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 1937.
417. ELLIOTT (K. A. C.), GREIG (M. E.) et BENOY (M. P.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1003.
418. ELLIOTT (K. A. C.) et SCHROEDER (E. F.). — *Biochem. J.*, 1934, **28**, 1920.
419. EMBDEN (G.). — *Zbl. Physiol.*, 1905, **18**, 832.
420. — *Z. physiol. Chem.*, 1925, **143**, 293.
421. — *Z. physiol. Chem.*, 1925, **143**, 297.
422. EMBDEN (G.), ABRAHAM (A.) et LANGE (H.). — *Z. physiol. Chem.*, 1924, **136**, 388.
423. EMBDEN (G.), BALDES (K.) et SCHMITZ (E.). — *Biochem. Z.*, 1912, **45**, 108.
424. EMBDEN (G.), DEUTICKE (H. J.) et KRAFT (G.). — *Klin. Woch.*, 1933, **12** (I), 213.
425. — *Z. physiol. Chem.*, 1934, **230**, 12.
426. EMBDEN (G.) et DEUTICKE (H. J.). — *Z. physiol. Chem.*, 1934, **230**, 29.
427. — *Z. physiol. Chem.*, 1934, **230**, 50.
428. EMBDEN (G.) et FERGUSON (L. K.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1929, **223**, 195.
429. EMBDEN (G.), GRIESBACH (W.) et SCHMITZ (E.). — *Z. physiol. Chem.*, 1914, **93**, 1.
430. EMBDEN (G.), GRIESBACH (W.) et LAQUER (F.). — *Z. physiol. Chem.*, 1914, **93**, 124.
431. EMBDEN (G.), HIRSCH-KAUFFMANN (H.), LEHNARTZ (E.) et DEUTICKE (H. J.). — *Z. physiol. Chem.*, 1927, **151**, 209.
432. EMBDEN (G.) et ICKES (Th.). — *Biochem. Z.*, 1934, **230**, 62.
433. EMBDEN (G.) et ISAAC (S.). — *Z. physiol. Chem.*, 1917, **99**, 297.
434. EMBDEN (G.) et JOST (H.). — *Z. physiol. Chem.*, 1927, **165**, 224.
435. EMBDEN (G.) et JOST (H.). — *Biochem. Z.*, 1934, **230**, 69.
436. EMBDEN (G.), KALBERLAH (F.) et ENGEL (H.). — *Biochem. Z.*, 1912, **45**, 45.
437. EMBDEN (G.) et KRAUS (F.). — *Biochem. Z.*, 1912, **45**, 1.
438. EMBDEN (G.) et OPPENHEIMER (M.). — *Biochem. Z.*, 1912, **45**, 186.
439. EMBDEN (G.) et SALOMON (H.). — *Beitr. chem. Physiol. Path.*, 1905, **6**, 63.
440. EMBDEN (G.), SCHMITZ (E.) et MEINCKE (P.). — *Z. physiol. Chem.*, 1921, **113**, 10.
441. EMBDEN (G.) et ZIMMERMANN (M.). — *Z. physiol. Chem.*, 1924, **141**, 225.
442. — *Z. physiol. Chem.*, 1927, **167**, 114.
443. ENDERLIN (C.). — *Ann. Chem. Pharm.*, 1843, **46**, 164.
444. ENDRES (G.) et KUBOWITZ (F.). — *Biochem. Z.*, 1927, **191**, 395.
445. ENGER (R.). — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1931, **171**, 318.

446. EPPINGER (H.), KISCH (F.) et SCHWARZ (H.). — *Das Versagen des Kreislaufes*, Springer Berlin, 1927.
447. EPPINGER (H.), LASZLO (D.) et SCHUERMEYER (A.). — *Klin. Woch.*, 1928, **7** (II), 2231.
448. EPPINGER (H.) et WAGNER (R.). — *Wien. Arch. inn. Med.*, 1920, **1**, 83.
449. ERNST (E.) et TRUKA (J.). — *Biochem. Z.*, 1934, **272**, 51.
450. EULER (H. v.). — *Z. physiol. Chem.*, 1912, **79**, 375.
451. — *Ergebn. Physiol.*, 1936, **38**, 1.
452. EULER (H. v.), ADLER (E.), GUENTHER (G.) et HELLSTROEM (H.). — *Z. physiol. Chem.*, 1937, **245**, 217.
453. EULER (H. v.), ADLER (E.) et GUENTHER (G.). — *Z. physiol. Chem.*, 1937, **247**, 65.
454. EULER (H. v.) et FUNCKE (Y.). — *Z. physiol. Chem.*, 1912, **77**, 488.
455. EULER (H. v.) et GUENTHER (G.). — *Z. physiol. Chem.*, 1936, **243**, 1.
456. EULER (H. v.) et SCHLENK (F.). — *Z. physiol. Chem.*, 1937, **246**, 64.
457. EVANS (C. L.). — *J. Physiol.*, 1922, **56**, 146.
458. — *Biochem. J.*, 1925, **19**, 1115.
459. EVANS (C. L.), GRAFF (A. C. DE), KOSAKA (T.), MACKENZIE (K.), MURPHY (G. E.), VACEK (T.), WILLIAMS (D. H.) et YOUNG (F. G.). — *J. Physiol.*, 1934, **80**, 21.
460. EVANS (C. L.), GRANDE (F.) et HSU (F. Y.). — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1935, **24**, 347.
461. EVANS (C. L.), HSU (F. Y.) et KOSAKA (T.). — *J. Physiol.*, 1934, **80**, 19 P.
462. — *J. Physiol.*, 1934, **82**, 41.
463. EVANS (C. L.), TSAI (C.) et YOUNG (F. G.). — *J. Physiol.*, 1931, **73**, 103.
464. EWIG (W.). — *Klin. Woch.*, 1929, **8** (I), 839.
465. FABBRI (A.). — *Boll. Soc. Med. Chir. Modena* 1934, **33**, 113.
466. FAHRIG (C.). — *Z. Krebsf.*, 1927, **25**, 146.
467. FALKENHAUSEN (M. Frhr v.) et HIRSCH-KAUFFMANN (H.). — *Z. ges. exper. Med.*, 1928, **58**, 567.
468. FASOLD (H.). — *Z. Kinderheilk.*, 1931, **51**, 247.
469. FASOLD (H.) et SCHMIDT (H. A.). — *Klin. Woch.*, 1929, **8** (II), 1532.
470. FAVRE (P. A.). — *C. R. Ac. Sci.*, 1852, **35**, 721.
471. FAZEKAS (J. F.) et HIMWICH (H. E.). — *Am. J. Physiol.*, 1935, **116**, 46 P.
472. FELDMAN (I.) et HILL (L.). — *J. Physiol.*, 1911, **42**, 439.
473. FENG. — *J. Physiol.*, 1932, **76**, 477.
474. FENZ (E.) et POPPER (H.). — *Biochem. Z.*, 1930, **229**, 397.
475. FERRARI (R.) et HOEBER (R.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1933, **232**, 299.
- 475 bis. FIELD (J.) et PECKE (E. S.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1932, **29**, 358.
476. FIESSINGER (N.), BÉNARD (H.), HERBAIN (N.) et DERMER (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, 410.
477. FIESSINGER (N.), BÉNARD (H.) et MERKLEN (F. P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 1373.
478. FIESSINGER (N.), CADJOS (A.) et PANAYOTOPOULOS (F.). — *Le Sang*, 1935, **9**, 901.

479. FISCHER (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **94**, 1217.
480. — *Erg. Physiol.*, 1933, **35**, 82.
481. FISCHER (E.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1931, **226**, 500.
482. FISCHER (F. P.). — *Ber. Vers. Dtsch. Ophth. Ges. Heidelberg*, 1930, **48**, 95, d'après *Zbl. Ophthalm.*, 1930, **23**, 354.
483. — *Erg. Physiol.*, 1931, **31**, 507.
484. FISCHER-WASELS (B.). — *Klin. Woch.*, 1928, **7** (II), 53.
485. — *Klin. Woch.*, 1928, **7** (II), 106.
486. FISHBERG (E. H.) et BIERMAN (W.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1932, **29**, 1021.
487. FISHER (R. B.). — *J. Physiol.*, 1931, **71**, XXX.
488. — *Biochem. J.*, 1931, **25**, 1410.
- 488 bis. FISHER (E. R.) et CORI (G. T.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1933-1934, **31**, 765.
489. FJODOROV (M.) et NAMJATISOVA (A.). — *Z. med. Ciklu.*, 1932, **2**, 335, d'après *Ber.*, 1933, **71**, 105.
490. FJODOROFF (N. A.) et NAMJATYSCHIEFF (A. M.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1936, **98**, 270.
491. FLEISCHMANN (W.). — *Biochem. Z.*, 1927, **187**, 324.
492. FLEISCHMANN (W.) et KUBOWITZ (F.). — *Biochem. Z.*, 1927, **181**, 395.
493. FLEISCHMANN (W.) et SCHMINZKY. — *Arch. ges. Physiol.*, 1932, **229**, 50.
494. FLETCHER (W. M.). — *J. Physiol.*, 1911, **43**, 286.
495. FLETCHER (W. M.) et HOPKINS (F. G.). — *J. Physiol.*, 1907, **35**, 247.
496. FLOESSNER (O.) et KIRSTEIN (F.). — *Z. Biol.*, 1926, **84**, 510.
497. FLOESSNER (O.) et KUTSCHER (F.). — *Münch. med. Woch.*, 1926, **73** (II), 1434.
498. FLORA (G. DE). — *La Riforma Medica*, 1934, **50**, 128.
499. FOGLIANI (U.). — *Riv. Pat. Sper.*, 1932, **8**, 316, d'après *Ber.*, 1932, **63**, 584.
500. — *Riv. Pat. Sper.*, 1933, **10**, 261, d'après *Ber.*, 1933, **74**, 467.
501. FOLCH (J.) et CARRASCO FORMIGUERA (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 1012.
502. FORRAI (E.). — *Biochem. Z.*, 1924, **145**, 54.
503. FORSCHBACH (J.). — *Biochem. Z.*, 1914, **58**, 338.
504. FORTI (E.). — *Riv. Ital. Ginec.*, 1933, d'après *Zbl. Gynäk.*, 1934 (II), 1123.
505. FOSTER (D. L.). — *Biochem. J.*, 1925, **19**, 757.
506. FOSTER (D. L.) et WOODROW (C. E.). — *Biochem. J.*, 1924, **18**, 562.
507. FRANK (E.) et ISAAC (S.). — *Arch. exp. Path.*, 1911, **64**, 274.
508. FRANK (E.), LEISER (R.) et WEISZ (St.). — *Z. Klin. Med.*, 1930, **114**, 219.
509. FRANKE (M.) et MALCZYNSKI (St.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 1607.
510. FRANKS (W. R.), SHAW (M. M.) et DICKSON (W. H.). — *Am. J. Cancer*, 1934, **22**, 601.
511. FRENCH (H. S.), PEMBREY (M. S.) et RYFFEL (J. H.). — *J. Physiol.*, 1909-1910, **39**, IX.
512. FREUDENBERG (E.) et WELCKER (A.). — *Z. Kinderheilk.*, 1926, **41**, 466.
513. FREUND (H.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1936, **180**, 224.

514. — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1936, **180**, 416.
515. FRIEDEMANN (T. E.), COTONIO (M.) et SHAFFER (P. A.). — *J. biol. Chem.*, 1927, **73**, 335.
516. FRIEDEMANN (T. E.) et GRAESER (J. B.). — *J. biol. Chem.*, 1933, **100**, 291.
517. FRIEDEMANN (T. E.) et KENDALL (A. I.). — *J. biol. Chem.*, 1929, **82**, 23.
518. FRIES (H.). — *Biochem. Z.*, 1911, **35**, 368.
519. FRIESZ (J.) et MOHOS (E.). — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1929, **164**, 356.
520. — *Z. klin. Med.*, 1931, **118**, 193.
521. — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1932, **173**, 545.
522. — *Z. klin. Med.*, 1934, **127**, 281.
523. FRIK (K.) et POSENER (K.). — *Verh. D. ges. inn. Med.*, 1926, **38**, 441.
524. FRISCH (C.), LEDERER (E.) et WILLHEIM (R.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, 401.
525. FRISCH (C.) et WILLHEIM (R.). — *Biochem. Z.*, 1936, **287**, 198.
526. — *Biochem. Z.*, 1936, **287**, 203.
527. FROMENT (J.) et VELLUZ (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, 490.
528. FUCHS (H. J.). — *Biochem. Z.*, 1930, **217**, 405.
529. — *Z. physiol. Chem.*, 1933, **221**, 271.
530. FUCHS (H. J.) et BRUEGGEMANN (J.). — *Z. physiol. Chem.*, 1934, **225**, 35.
531. FÜRTH (O. v.). — *Biochem. Z.*, 1914, **64**, 131.
532. — *Biochem. Z.*, 1914, **64**, 156.
533. — *Biochem. Z.*, 1915, **69**, 199.
534. FÜRTH (O. v.) et CHARNASS (D.). — *Biochem. Z.*, 1910, **26**, 199.
535. FÜRTH (O. v.) et ENGEL (P.). — *Biochem. Z.*, 1930, **229**, 381.
536. FÜRTH (O. v.) et LIEBEN (F.). — *Biochem. Z.*, 1922, **128**, 144.
537. FÜRTH (O. v.), SCHOLL (R.) et HEINZ (H.). — *Wien klin. Woch.*, 1932, **45** (II), 1012.
538. FUETH (H.) et LOCKEMANN (G.). — *Zbl. Gynäk.*, 1906, **30**, 41.
539. FUJII (I.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1928, **133**, 242.
540. FUJII (I.), INOKUCHI (T.), OKLAWA (J.) et OKADA (S.). — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1936, **18**, 699.
541. FUJITA (A.). — *Klin. Woch.*, 1928, **7** (I), 897.
542. FUKUI (T.). — *Fol. endocr. jap.*, 1932, **8**, d'après Ber., 1933, **72**, 125.
543. — *Fol. endocr. jap.*, 1933, **8**, d'après Ber., 1933, **72**, 705.
544. FUKUSHIMA (K.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1924, **205**, 344.
545. — *Mitt. jap. ges. Gynäk.*, 1934, **29**, 50, d'après Ber., 1935, **84**, 129.
546. FULCI (F.). — *Arch. di Farmacol.*, 1900, **10**.
547. FURUSAWA (K.). — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1926, **98**, 65.
548. — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1926, **99**, 155.
- 548 bis. FURUSAWA (K.), HILL (A. V.), LONG (C. N. H.) et LUPTON (H.). — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1925, **97**.
549. FUSS (H.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1930, **72**, 313.
550. — *Z. ges. exp. Med.*, 1930, **73**, 506.
551. — *Z. ges. exp. Med.*, 1930, **73**, 532.
552. — *Z. ges. exp. Med.*, 1930, **73**, 540.
553. — *Z. ges. exp. Med.*, 1931, **76**, 731.
554. FUSS (H.) et DERRA (E.). — *Dtsch. Z. Chir.*, 1932, **235**, 587.

555. — *Dtsch. Z. Chir.*, 1932, **236**, 114.
556. — *Dtsch. Z. Chir.*, 1932, **236**, 727.
557. — *Klin. Woch.*, 1932, **11** (I), 543.
558. — *Z. ges. exp. Med.*, 1932, **84**, 518.
559. GADDIE (R.) et STEWART (C. P.). — *J. Physiol.*, 1934, **80**, 457.
560. — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 2101.
561. GAESSLER (E. O.). — *Münch. Med. Woch.*, 1929.
562. — *Z. ges. exp. Med.*, 1929, **69**, 105.
563. GAGLIO (G.). — *Arch. Anat. u Physiol., Phys. Abt.*, 1886, 400.
564. GALPERIN (L.), OKUN (M.), SIMONSON (E.) et SORKINA (G.). — *Arb. Physiol.*, 1935, **8**, 407.
565. GALVAO (P. E.) et FLORENCE (C. H.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1934, **233**, 714.
566. — *Arch. Inst. Biol.*, 1935, **6**, 155, d'après Ber., 1936, **95**, 441.
567. — *Arch. Inst. Biol.*, 1935, **6**, 201, d'après Ber., 1936, **95**, 442.
568. GALVAO (P. E.) et PEREIRA (J.). — *Biochem. Z.*, 1937, **289**, 136.
569. GARCIA (T.), KILLIAN (J. A.) et SANCTIS (A. DE). — *Arch. Pathol.*, 1928, **6**, 530.
570. GASPARINI (A.). — *Clin. med. ital., N. S.*, 1933, **64**, 199, d'après Ber., 1933, **74**, 124.
571. GAVRILESCU (N.), MEIKLEJOHN (A. P.), PASSMORE (R.) et PETERS (R. A.). — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1932, **110**, 431.
572. GEIGER (A.). — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 811.
573. GEIGER (E.). — *Biochem. Z.*, 1930, **223**, 190.
574. — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1933, **170**, 296.
575. GEIGER (E.) et SCHMIDT (E.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1929, **143**, 321.
576. GEILING (E. M. K.) et LAWDER (A. M. DE). — *J. Pharmacol.*, 1932, **45**, 261.
577. GELDRICH (J.). — *Jhrb. Kinderheilk.*, 1929, **124**, 170.
578. GELSTEIN (E. M.) et FRANKSTEIN (M. I.). — *Z. klin. Med.*, 1929, **111**, 563.
579. GELSTEIN (E. M.) et FRANKSTEIN (M.). — *Ter. Arch.*, 1930, **8**, 77, d'après Ber., 1931, **58**, 333.
580. GEMMILL (C. L.). — *Am. J. Physiol.*, 1927-1928, **83**, 415.
581. GENESS (S.) et DIENERSTEIN (Z.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1929, **65**, 362.
582. GERARD (R. W.) et MEYERHOF (O.). — *Biochem. Z.*, 1927, **191**, 125.
583. GERNEZ (Ch.) et MARCHANDISE (Ch.). — *Echo méd. du Nord*, 1936, **5**, 920, d'après *Pr. Med. R. J.*, 1936, 169.
584. GERSTLEY (J. R.), WANG (C. C.), BOYDEN (R. E.) et WOOD (A. A.). — *Am. J. Dis. Child*, 1930, **39**, 487, 729.
585. GESELL (R.). — *Physiol. Rev.*, 1925, **5**, 551.
586. GESELL (R.), BERNTHAL (Th.), GORHAM (G.) et KRUEGER (H.). — *Am. J. Physiol.*, 1928, **85**, 374.
587. GESELL (R.), KRUEGER (H.), GORHAM (G.) et BERNTHAL (Th.). — *Am. J. Physiol.*, 1930, **94**, 300.
588. — *Am. J. Physiol.*, 1930, **94**, 339.
589. — *Am. J. Physiol.*, 1930, **94**, 365.

590. — *Am. J. Physiol.*, 1930, **94**, 387.
591. — *Am. J. Physiol.*, 1930, **94**, 402.
592. — *Am. J. Physiol.*, 1930, **94**, 427.
593. GESSNER (O.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1932, **165**, 177.
594. GIBAYLO (K.) et UMSCHWEIF (B.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **125**, 275.
595. GLAESSNER (K.). — *Wien klin. Woch.*, 1909, **22**, 919.
596. — *Wien klin. Woch.*, 1924, **3** (I), 358.
597. GLAISTER (D.) et KERLY (M.). — *J. Physiol.*, 1936, **87**, 56.
598. GLASER (J.). — *J. biol. Chem.*, 1926, **69**, 539.
599. GLOVER (E. C.), DALAND (G. A.) et SCHMITZ (H. L.). — *Arch. int. Med.*, 1930, **46**, 46.
600. GOLDBLATT (M. W.). — *J. Physiol.*, 1933, **78**, 96.
601. GOLDBLATT (M. W.). — *J. Physiol.*, 1933, **79**, 286.
602. GOLDENBERG (M.), GOTTDENKER (F.) et ROTHBERGER (C. J.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1935, **178**, 201.
603. GOLDENBERG (M.) et ROTHBERGER (C. J.). — *Z. exp. Med.*, 1931, **79**, 687.
604. GOLLWITZER-MEIER (Kl.) et SIMONSON (E.). — *Klin. Woch.*, 1929, **8** (II), 1445.
605. GORODISSKI (H.) et EPELBAUM (S.). — *Ber. Ukrain. Biochem. Inst.*, 1930, **4**, 115, d'après Abst. A., 1935, 1531.
606. — *Ber. Ukrain. Biochem. Inst.*, 1930, **4**, 123, d'après Abst. A., 1935, 1531.
607. GORUP-BESANEZ. — *Traité de chimie physiologique*, IV^e édition, trad. franç. par Schlagdenhauffen, Paris, 1880.
608. GOTTDENKER (F.) et ROTHBERGER (C. J.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1936, **237**, 59.
609. GOTTDENKER (F.) et WACHSTEIN (M.). — *Biochem. Z.*, 1933, **267**, 192,
- 609 bis. GOTTSCHALK (A.). — *Oppenh. Hdb. Biochem.* 2 Aufl., **2**, 507.
610. GRAESER (J. B.), GINSBERG (J. E.) et FRIEDEMANN (T. E.). — *J. biol. Chem.*, 1934, **104**, 149.
611. GRAGERT (O.). — *Arch. Gynäk.*, 1925, **124**, 77.
612. GRANDE (F.) et LEE (D. H. K.). — *J. Physiol.*, 1935, **84**, 28 P.
613. GRANT (R.). — *J. Physiol.*, 1934, **80**, 41.
614. GREEN (D. E.) et BROSTEAUX (J.). — *Biochem. J.*, 1936, **30**, 1489.
615. GREEN (D. E.), DEWAN (J. G.) et LELOIR (L. F.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 934.
616. GREEN (D. E.) et DEWAN (J. G.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1069.
617. GREEN (D. E.), NEEDHAM (D. M.) et DEWAN (J. G.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 2327.
618. GREENBERG (L. A.). — *Am. J. Physiol.*, 1936, **116**, 65 P.
619. GRENWALD (I.). — *J. biol. Chem.*, 1925, **63**, 339.
620. GRÉGOIRE (P. E.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, 103.
621. GRIESBACH (W.). — *Biochem. Z.*, 1913, **50**, 457.
622. GROAG (B.) et SCHWARZ (H.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1927, **121**, 23.
623. GROSS (B.) et OLIVEIRA (C.). — *Rev. Quim. Farm.*, 1935, **1**, 117, d'après Abst. A., 1936, 501.

624. GRZYCKI (St.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **110**, 799.
625. GUALDI (A.). — *Riv. Pat. sper.*, 1928, **3**, 534, d'après Ber., 1929, **50**, 70.
626. GUALDI (A.) et BALDINO (N.). — *Riv. Pat. sper.*, 1930, **5**, 318, d'après Ber., 1930, **57**, 741.
627. GYOERGY (P.). — *Monatschr. Kinderheilk.*, 1926, **34**, 451.
628. GYOERGY (P.), BREHME (Th.) et BRAHDY (M. B.). — *Jb. Kinderheilk.*, 1927-1928, **118**, 178.
629. GYOERGY (P.), KELLER (W.) et BREHME (Th.). — *Biochem. Z.*, 1928, **200**, 356.
630. GYOERGY (P.) et KELLER (W.). — *Klin. Woch.*, 1931, **10** (I), 365.
631. — *Klin. Woch.*, 1931, **10** (I), 414.
632. — *Klin. Woch.*, 1931, **10** (II), 1405.
633. HAARMANN (W.). — *Biochem. Z.*, 1932, **255**, 103.
634. — *Biochem. Z.*, 1932, **255**, 125.
635. — *Biochem. Z.*, 1932, **255**, 136.
636. — *Biochem. Z.*, 1932, **255**, 138.
637. — *Biochem. Z.*, 1932, **255**, 142.
638. — *Biochem. Z.*, 1932, **256**, 326.
639. — *Biochem. Z.*, 1932, **256**, 350.
640. — *Biochem. Z.*, 1935, **280**, 173.
641. — *Biochem. Z.*, 1935, **282**, 406.
642. — *Biochem. Z.*, 1935, **282**, 419.
643. HAARMANN (W.) et BRINK (H.). — *Biochem. Z.*, 1935, **282**, 434.
644. HAARMANN (W.) et STRATMANN (F. W.). — *Biochem. Z.*, 1932, **256**, 361.
645. — *Biochem. Z.*, 1932, **256**, 371.
646. HAGEMANN (H.). — *Z. physiol. Chem.*, 1914, **93**, 54.
647. HAHN (A.). — *Z. Biol.*, 1931-1932, **92**, 355.
648. HAHN (A.), FISCHBACH (E.) et HAARMANN (W.). — *Z. Biol.*, 1928-1929, **88**, 89.
649. — *Z. Biol.*, 1928-1929, **88**, 516.
650. HAHN (A.), FISCHBACH (E.) et NIEMER (H.). — *Z. Biol.*, 1930, **91**, 53.
651. HAHN (M.). — *Berl. klin. Woch.*, 1897, 599.
652. HAHN (P. F.). — *J. biol. Chem.*, 1933, **101**, 29.
653. HAINZ (E.). — *Klin. Woch.*, 1929, **8** (I), 546.
654. HALDI (J.). — *Am. J. Physiol.*, 1932, **99**, 702.
655. — *Am. J. Physiol.*, 1932, **101**, 236.
656. — *Am. J. Physiol.*, 1932, **101**, 469.
657. — *Am. J. Physiol.*, 1933, **105**, 43.
658. HALDI (J.), WARD (H. P.) et WOO (L.). — *Am. J. Physiol.*, 1927, **83**, 250.
659. HALL (V. E.), FIELD (J.), SAHYUN (M.), CUTTING (W. C.) et TAINTER (M. L.). — *Am. J. Physiol.*, 1933, **106**, 432.
- 659 bis. HALL (V. E.) et SAHYUN (M.). — *Arch. int. Pharm. Ther.*, 1933, **46**, 160, d'après Ber., 1934, **76**, 564.
660. HANSEN (A.), RIESSER (O.) et NAGAYA (T.). — *Biochem. Z.*, 1928, **196**, 301.
661. HANSEN (A.) et RIESSER (O.). — *Biochem. Z.*, 1932, **246**, 471.
662. HANSEN (K.). — *Biochem. Z.*, 1926, **167**, 58.

663. HARRIS (I.), WYN (JONES E.) et ALDRED (C. N.). — *J. Neurol.*, 1934, **15**, 46.
664. — *Quart. J. Med.*, 1935, **4**, 407 (N. S.).
665. HARRISSON (S. T.) et MELLANBY (E.). — *Biochem. J.*, 1930, **24**, 141.
666. — *Biochem. J.*, 1931, **25**, 770.
667. HARROP (G. A. jr). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1920, **17**, 162.
668. HARROP (G. A. jr), SWINGLE (W. W.) et PFIFFNER (J. J.). — *J. biol. Chem.*, 1934, **92**, LXI.
669. HARTMANN (A. F.). — *Am. J. dis. Childr.*, 1928, **35**, 557.
670. HARTMANN (A. F.) et DARROW (D. C.). — *J. clin. Investig.*, 1928, **6**, 127.
671. HARTMANN (A. F.) et SENN (M. J. E.). — *J. clin. Investig.*, 1932, **11**, 327.
- 671 bis. — *J. clin. Investig.*, 1932, **11**, 337.
672. — *J. clin. Investig.*, 1932, **11**, 345.
673. HARTMANN (H.) et MURALT (A. v.). — *Biochem. Z.*, 1934, **271**, 74.
674. HARTREE (W.) et HILL (A. V.). — *J. Physiol.*, 1922, **56**, 367.
675. HASHIMOTO (T.). — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1935, **15**, 316.
676. HASTINGS (A. B.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1921, **18**, 306.
677. HASTINGS (A. B.) et COMPERE (E. L.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1930-1931, **28**, 376.
678. HAWKINS (J. A.). — *J. gen. Physiol.*, 1926, **9**, 771.
679. HAYASAKA (E.). — *Tohoku J. exper. Med.*, 1929, **14**, 85.
680. — *Tohoku J. exper. Med.*, 1930, **14**, 283.
681. — *Tohoku J. exper. Med.*, 1929-1930, **14**, 359.
682. — *Tohoku J. exper. Med.*, 1929-1930, **14**, 487.
683. HECHT (G.) et EICHHOLTZ (F.). — *Biochem. Z.*, 1929, **206**, 282.
684. HEEREN (J.) et HUMMEL (R.). — *Strahlenther.*, 1931, **42**, 784.
685. HEFTER (J.) et JUDELOWITSCH (R.). — *Biochem. Z.*, 1928, **193**, 62.
686. HEFTER (A. J.) et OKUNEW (D. F.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1931, **79**, 806.
687. HEGNAUER (A. H.). — *Am. J. Physiol.*, 1934, **107**, 667.
688. HEGNAUER (A. H.) et CORI (G. T.). — *J. biol. Chem.*, 1934, **105**, 691.
689. HEINRICHS (W.). — *Inaug. Diss. Koenigsberg*, 1933, in 408.
690. HELLER (H.) et NATHAN (P.). — *Dtsch. Med. Woch.*, 1933, **59** (I), 956.
691. HENTSCHEL (H.). — *Klin. Woch.*, 1928, **7** (I), 1086.
692. HEPBURN (J.), LATCHFORD (H. K.), MAC CORMICK (N. A.) et MACLEOD (J. J. R.). — *Am. J. Physiol.*, 1924, **69**, 555.
693. HERLITZKA. — *La Medicina contempor.*, 1936, in 101.
694. — *La Medicina contempor.*, 1937, **3**, 92.
695. HERMS (J.). — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1932, **172**, 84.
696. HERXHEIMER (H.) et WISSING (E.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1927, **56**, 812.
697. HERXHEIMER (H.), KOST (R.) et WISSING (E.). — *Z. ges. physikal. Ter.*, 1927, **33**, 167.
698. HERZOG (R. O.). — *Biochem. Zbl.*, 1907, **6**, 47.
699. HESSE (E.) et HAVEMANN (A.). — *Klin. Woch.*, 1922, **1** (II), 2077.
700. HETZEL (K. S.) et LONG (C. N. H.). — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1925-1926, **99**, 279.
701. HEUSS (E.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1890, **26**, 147.

702. HEWLETT (A. W.), BARNETT (G. D.) et LEWIS (J. K.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1925, **22**, 538.
703. — *J. clin. Investig.*, 1926, **3**, 317.
704. HILL (A. V.). — *J. Physiol.*, 1912, **44**, 466.
705. — *Muscular Activity*.
706. — *Physiol. Rev.*, 1932, **12**, 1.
707. HILL (A. V.), LONG (C. N. H.) et LUPTON (H.). — *J. Physiol.*, 1923, **57**, XLIV.
708. — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1924, **96**, 438.
709. — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1925, **97**, 84.
710. — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1925, **97**, 155.
711. HILL (A. V.) et LONG (C. N. H.). — *Ergebn. Physiol.*, 1925, **24**, 43.
712. HILL (A. V.) et LUPTON (H.). — *Quart. J. Med.*, 1922-1923, **16**, 135.
713. HILTON (R.) et EICHHOLTZ (F.). — *J. Physiol.*, 1924, **59**, 413.
714. HIMWICH (H. E.). — *Yale J. Biol. Med.*, 1932, **4**, 259.
715. HIMWICH (H. E.) et ADAMS (M. A.). — *Am. J. Physiol.*, 1929, **91**, 172.
716. — *Am. J. Physiol.*, 1930, **93**, 568.
717. HIMWICH (H. E.), CHAMBERS (W. H.), KOSKOFF (Y. D.) et NAHUM (L. H.). — *J. biol. Chem.*, 1931, **90**, 417.
718. HIMWICH (H. E.) et FAZIKAS (J.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1931, **28**, 331.
719. HIMWICH (H. E.), FAZIKAS (J. F.), NAHUM (L. H.), DU BOIS (D.), GREENBURG (L.) et GILMAN (A.). — *Am. J. Physiol.*, 1934, **110**, 19.
720. HIMWICH (H. E.), FAZIKAS (J. F.), BARKER (S. B.) et HURLBURT (M. H.). — *Am. J. Physiol.*, 1934, **110**, 348.
721. HIMWICH (H. E.), GOLDFARB (W.) et NAHUM (L. H.). — *Am. J. Physiol.*, 1934, **109**, 403.
722. HIMWICH (H. E.), HAYNES (F. W.) et FAZIKAS (J. F.). — *Am. J. Physiol.*, 1932, **101**, 711.
723. HIMWICH (H. E.), HENSTELL (H.) et FAZIKAS (J. F.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1931, **28**, 333.
724. HIMWICH (H. E.) et JACOBSON (S. A.). — *Proc. Soc. exper. Biol. a Med.*, 1927, **25**, 53.
725. HIMWICH (H. E.), KOSKOFF (Y. D.) et NAHUM (L. H.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1928, **25**, 347.
726. — *J. biol. Chem.*, 1930, **85**, 571.
727. HIMWICH (H. E.), LOEBEL (R. O.) et BARR (D. P.). — *J. biol. Chem.*, 1924, **59**, 265.
728. HIMWICH (H. E.) et NAHUM (L. H.). — *Am. J. Physiol.*, 1929, **90**, 389.
729. HIMWICH (H. E.) et SPIERS (M. A.). — *Am. J. Physiol.*, 1931, **97**, 648.
730. HINES (H. J. G.), KATZ (L. N.) et LONG (C. N. H.). — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1926, **99**, 20.
731. HINES (H. J. G.), LEESE (C. E.) et KNOWLTON (G. C.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1931, **28**, 245.
732. HINSBERG (K.) et AMMON (R.). — *Biochem. Z.*, 1936, **284**, 343.
733. HINSBERG (K.), HOPPE (G.) et RUEHL (A.). — *Z. klin. Med.*, 1933, **125**, 518.
734. HINSEY (J. C.) et DAVENPORT (A.). — *Am. J. Physiol.*, 1929, **88**, 286.

735. HIRSCH-KAUFFMANN (H.). — *Z. physiol. Chem.*, 1924, **140**, 25.
736. HIRSCHLER (A.). — *Z. physiol. Chem.*, 1887, **11**, 41.
737. HOCHREIN (M.) et MEIER (R.). — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1928, **161**, 59.
738. HODGSON (T. H.). — *Biochem. J.*, 1933, **27**, 1157.
739. HOENIGHAUS (L.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1932, **168**, 561.
740. HOET (J. P.) et MARKS (H. P.). — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1926, **100**, 72.
- 740 bis. HOFFMANN (F.) et ANSELMINO (K. J.). — *Arch. Gynäk.*, 1930, **142**, 310.
741. HOFMANN (K. A.). — *Ber. Chem. Ges.*, 1920, **53**, 2224.
742. HOJO (Y.). — *Arb. III Abt. anat. Instit. Kyoto D. H.*, 1934, **4**, 115, d'après Ber., 1936, **89**, 394.
743. HOLMES (E. G.). — *Biochem. J.*, 1930, **24**, 914.
744. — *Biochem. J.*, 1932, **26**, 2005.
745. — *Biochem. J.*, 1933, **27**, 523.
746. — *Ann. Rev. Biochem.*, 1934, **3**, 381.
747. HOLMES (B. E.). — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 2285.
748. — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1730.
749. HOLMES (E. G.). — *The Metabolism of living tissues*.
750. HOLMES (E. G.) et ASHFORD (Ch. A.). — *Biochem. J.*, 1930, **24**, 1119.
751. HOLMES (E. G.) et GERARD (R. W.). — *Biochem. J.*, 1929, **23**, 738.
752. HOLMES (E. G.), GERARD (R. W.) et SALOMON (E. I.). — *Am. J. Physiol.*, 1930, **93**, 342.
753. HOLMES (B. E.) et HOLMES (E. G.). — *Biochem. J.*, 1925, **19**, 492.
754. HOLMES (E. G.) et HOLMES (B. E.). — *Biochem. J.*, 1925, **19**, 836.
755. — *Biochem. J.*, 1926, **20**, 1196.
756. HOLMES (B. E.) et HOLMES (E. G.). — *Biochem. J.*, 1927, **21**, 412.
757. HOLMES (E. G.) et SHERIF (M. A. F.). — *Biochem. J.*, 1932, **26**, 381.
758. HOLTEN (C.). — *Arch. Int. Med.*, 1926, **38**, 489.
759. HOLTERMANN (C.). — *Zbl. Gynäk.*, 1932, **56**, 2633.
760. HONGO (Y.). — *Nagasaki Igakkai Zassi*, 1931, **9**, 803, d'après Ber., 1932, **64**, 604.
761. HOPPE-SEYLER (F.) et ARAKI (T.). — *Z. Physiol. Chem.*, 1895, **20**, 365.
- 761 bis. HOSAKA (N.). — *Jap. J. exper. Med.*, 1934, **12**, 455, d'après Ber., 1935, **85**, 322.
762. HOUSSAY (B. A.) et MAZZOCO (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, 1252.
763. HSU (F. Y.). — *J. Physiol.*, 1935, **84**, 173.
764. HUBNER (H.). — *Bonn Diss.*, 1931, 14, d'après Ber., 1933, **71**, 148.
765. HUEBNER. — *Bonn Diss.*, 1903, in 1109.
- 765 bis. HUGOUNENCQ. — *Précis de Chimie physiol. et pathol.*, Paris, 1912.
766. IINO (Y.). — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1930, **4**, 92.
767. IKEBE (K.). — *Nagasaki Igakkai Zasshi*, 1931, 9, 998, Ber., 1932, 65, 230.
768. IMHAÜSER (K.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1931, 162, 506.
769. INABA (M.). — *Okayama Igakkai Zasshi*, 1935, **47**, 3332, d'après Ber., 1936, **93**, 358.
770. INAWASHIRO (R.) et HAYASAKA (E.). — *Tohoku J. exper. Med.*, 1928, **12**, 1.
771. INAWASHIRO (T.). — *Tohoku J. exper. Med.*, 1933, **20**, 553, d'après Ber., 1933, **73**, 532.

772. INGVARSSON (G.). — *Biochem. Z.*, 1935, **276**, 297.
773. INOUE (K.) et KONDO (K.). — *Z. physiol. Chem.*, 1907-1908, **54**, 481.
774. IRISAWA (T.). — *Z. physiol. Chem.*, 1892, **17**, 340.
775. IRVING (J. T.). — *Biochem. J.*, 1928, **22**, 964.
776. — *Biochem. J.*, 1928, **22**, 1508.
777. IRVING (L.) et RIGGS (A. E. C.). — *Trans. Roy. Soc. Canada, V. Biol. Sci., III S.*, 1932, **26**, 121, d'après Ber., 1933, **72**, 450.
778. ISAAC (S.). — *Z. physiol. Chem.*, 1917, **100**, 1.
779. ISAAC (S.) et ADLER (E.). — *Klin. Woch.*, 1924 (II), 1208.
780. ISHIHARA (H.). — *Biochem. Z.*, 1913, **50**, 468.
781. ISSHIKI (T.). — *Mitt. Med. Ges. Tokio*, 1929, **43**, 398, d'après Ber., 1930, **53**, 478.
782. ITO (H.). — *J. biol. Chem.*, 1916, **26**, 174.
783. IZUMI (J.). — *Tohoku J. exper. Med.*, 1933, **22**, 201, 217.
784. JACOBY (D.). — *Biochem. Z.*, 1928, **195**, 449.
785. JACUBASCH (H.). — *Arch. Path., Anat. Physiol.*, 1868, **43**, 196.
786. JAHN (D.). — *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.*, 1929, 346.
787. — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1930, **166**, 257.
788. JANSSEN (S.) et JOST (H.). — *Z. physiol. Chem.*, 1925, **148**, 41.
789. JAULMES (P.) et ESPEZEL (P.). — *Ann. Falsif. et Fraudes*, 1935, **28**, 325.
790. JEBSEN (S.). — *Zbl. Gynäk.*, 1928 (3), 2406.
791. JERUSALEM (E.). — *Biochem. Z.*, 1908, **12**, 361.
792. JERVELL (O.). — *Acta Med. Scand.*, 1928, suppl. 24.
793. — *Norsk. Mag. Laegevidensk*, 1930, **91**, 528, d'après Ber., 1930, **57**, 738.
794. — *Acta Med. Scand.*, 1930, **74**, 221.
795. — *Biochem. Z.*, 1931, **233**, 101.
796. — *Norsk. Mag. Laegevidensk*, 1934, **95**, 835, d'après Ber., 1935, **82**, 292.
797. JIMENEZ DIAZ (C.), CAMPS (J.), LOPEZ RUIZ (J.) et VIVANCO (F.). — *Arch. Med. Cir y Especial*, 1934, **37**, 417.
798. JIMENEZ DIAZ (C.), DIAZ RUBIO (M.) et BANON (M.). — *Arch. Med. Cir. y Especial*, 1933, **36**, 1345.
799. JIMENEZ DIAZ (C.), GUIJOSA et RUBIO. — *An. de la Clin.*, 1931, **4**, 637, in 1058.
800. JIMENEZ DIAZ (C.) et SANCHEZ CUENCA (B.). — *Archivos Cardiol.*, 1929, **10**, 413, d'après Ber., 1930, **55**, 644.
801. — *Ann. Méd.*, 1930, **28**, 501.
802. JOHLIN (J. M.) et MORELAND (F. B.). — *J. biol. Chem.*, 1933, **103**, 107.
803. JOHNSON (R. E.). — *Biochem. J.*, 1936, **30**, 33.
804. JOHNSON (R. E.) et EDWARDS (H. T.). — *J. biol. Chem.*, 1937, **118**, 427.
805. JOKL (E.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1934, **232**, 687.
806. — *Klin. Woch.*, 1935, **14**, 1139.
807. JONATA (R.). — *Giorn. Clin. Med.*, 1933, **14**, 395.
808. — *Giorn. Clin. Med.*, 1934, **15**, 276, d'après Ber., 1935, **82**, 108.
809. JONES (R. N.). — *J. Physiol.*, 1934, **83**, 33 P.
810. JOOS (G.). — *Frankf. Z. Path.*, 1930, **39**, 403, d'après Ber., 1930, **56**, 327.

811. JOOS (G.) et HEEREN (J.). — *Frankf. Z. Path.*, 1930, **39**, 466, d'après Ber., 1930, **55**, 720.
812. JORRISSEN (W. P.) et BELINFANTE (A. H.). — *Science* (N. Y.), 1934, **1**, 13, d'après Ber., 1934, **78**, 48.
813. JOST (H.). — *Z. physiol. Chem.*, 1927, **165**, 207.
814. — 13 *Tag. Dtsch. Physiol. Ges.*, Göttingen, 1934, d'après Ber., 1934, **81**, 393.
815. — *Z. physiol. Chem.*, 1934, **230**, 96.
816. — *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.*, 1936, 424.
817. — 14 *Tag. Deutsch. Physiol. Ges.*, Giessen, 1936, d'après Ber., 1937, **96**, 655.
818. JOWETT (M.) et QUASTEL (J. H.). — *Biochem. J.*, 1934, **28**, 162.
819. — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 275.
820. — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1101.
821. JUNGSMANN (H.). — *Biochem. Z.*, 1928, **201**, 259.
822. JUNGSMANN (H.) et KIMMELSTIEL (P.). — *Biochem. Z.*, 1929, **212**, 347.
823. KAMEI (T.). — *Fol. endocrin. jap.*, 1929, **5**, 55, d'après Ber., 1930, **53**, 390.
824. — *Fol. endocrin. jap.*, 1929, **5**, 56, d'après Ber., 1930, **53**, 390.
825. KARCZAG (L.), SELLEI (C.) et JANY (J.). — *Z. klin. Med.*, 1930, **114**, 600.
826. KARCZAG (L.) et SELLEI (C.). — *Biochem. Z.*, 1931, **230**, 420.
827. KATAYAMA (I.). — *J. Lab. Clin. Med.*, 1926, **11**, 1024.
828. KATAYAMA (I.) et GARCIA (T.). — *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1928, **26**, 122.
829. KATAYAMA (I.) et KILLIAN (J. A.). — *J. biol. Chem.*, 1926, **71**, 707.
830. KATO (K.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1933, **21**, 238.
831. — *Tohoku J. exp. Med.*, 1933, **21**, 257.
832. — *Tohoku J. exp. Med.*, 1933, **21**, 280.
833. KATO (K.) et KIMURA (K.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1933, **21**, 298.
834. KATORI (M.). — *Okayama Igakkai Zasshi*, 1934, **46**, 917, d'après Ber., 1934, **81**, 307.
835. KATZ (L. N.), KERRIDGE (P. I.) et LONG (C. N. H.). — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1926, **99**, 26.
836. KATZ (L. N.) et LONG (C. N. H.). — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1926, **99**, 8.
837. KAUFFMANN (M.). — *Monatsschr. Psychiatr. Neurol.*, 1906, **20**, 299.
838. KAUFFMANN-COSLA (O.) et ROCHE (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, 807; *Arch. Mal. App. dig.*, 1929, **19**, 718.
839. KAVECKIJ (R.) et SILAEVA (E.). — *Z. med. Ciklu.*, 1932, **2**, 259, d'après Ber., 1933, **70**, 695.
840. KAWAKAMI (T.). — *Biochem. Z.*, 1929, **208**, 185.
841. KAWAMURA (Ch.). — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1928, **2**, 161.
842. KAWARA et ARAI. — *Iji Koron*, 1928, **11**, in 680.
843. KAYSER (F.) et MASIUS (N.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 1171.
844. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 207.
845. — Résultats non publiés.
846. KEIL (W.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1932, **167**, 338.
847. KEMPNER (W.) et PESCHEL (E.). — *Z. klin. Med.*, 1930, **114**, 439.
848. KENDAL (L. P.) et STICKLAND (L. H.). — *Nature*, 1937 (2), 360.
849. — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1758.

- 849 bis. — *Biochem. J.*, 1938, **32**, 572.
850. KERLY (M.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1544.
851. KERLY (M.) et REID (Ch.). — *J. Physiol.*, 1935, **84**, 302.
852. KERLY (M.) et RONZONI (E.). — *J. biol. Chem.*, 1933, **103**, 161.
853. KERMACK (W. O.), LAMBIE (C. G.) et SLATER (R. H.). — *Biochem. J.* 1927, **21**, 40.
854. KERR (S. E.) et GHANTUS (M.). — *J. biol. Chem.*, 1936, **116**, 9.
855. — *J. biol. Chem.*, 1937, **117**, 217.
856. KESSLER (R.) et ROEHRS (H. D.). — *Arch. Gynaek.*, 1927, **129**, 856.
857. KHOUVINE (Y.), AUBEL (E.) et CHEVILLARD (L.). — *C. R. Ac. Sci.*, 1930, **190**, 1243.
858. KIENLIN (H.). — *Zbl. Gynaek.*, 1926, **50**, 2358.
859. — *Zbl. Gynaek.*, 1927, **51**, 2271.
860. KIKKOJI (T.). — *Z. physiol. Chem.*, 1907, **53**, 415.
861. KIKUTA (T.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1935, **25**, 148.
862. — *Tohoku J. exp. Med.*, 1935, **25**, 218.
863. — *Tohoku J. exp. Med.*, 1935, **25**, 232.
864. KILBORN (L. G.), SOSKIN (S.) et THOMAS (J. C.). — *Proc. Trans. Roy. Soc. Canada. V. Biol. Sci.*, 1928, **22**, 159.
865. KILLIAN (J. A.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1925-1926, **23**, 255.
866. KIMURA (K.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1930, **15**, 153.
867. KIMURA (K.) et KATO (K.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1929-1930, **14**, 569.
868. KINNERSLEY (H. W.) et PETERS (R. A.). — *Biochem. J.*, 1929, **23**, 1126.
869. — *J. Physiol.*, 1930, **69**, XI.
870. — *Biochem. J.*, 1930, **24**, 711.
871. KISCH (B.). — *Biochem. Z.*, 1932, **253**, 347.
872. — *Klin. Woch.*, 1935, **14** (II), 145.
873. KLEIN (O.) et ZIRM (C.). — *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.*, 1931, 407.
874. KLEINE (H. O.). — *Arch. Gynaek.*, 1932, **149**, 368.
875. KLIGLER (I. J.) et GEIGER (A.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1928-1929, **26**, 229.
876. KLUKOWSKI (J.). — *Polskie Arch. Med. Wewn.*, 1933, **11**, 208, d'après Ber., 1933, **75**, 125.
877. KNAKE (E.). — *Dtsch. Z. Chir.*, 1934, **243**, 633.
878. KNOOP (F.) et JOST (H.). — *Z. physiol. Chem.*, 1923, **130**, 338.
879. — *Z. physiol. Chem.*, 1924, **141**, 55.
880. KODERA (K.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1934, **23**, 298, 321.
881. — *Tohoku J. exp. Med.*, 1934, **23**, 415.
882. — *Tohoku J. exp. Med.*, 1934, **24**, 21.
883. KODERA (K.) et ADACHI (K.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1932, **20**, 178.
884. KODERA (K.) et SUGIMOTO (H.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1934, **24**, 37.
885. KOENIG (W.). — *Arch. klin. Chir.*, 1930, **156**, 1.
886. KOIKE (T.). — *J. Biochem.*, 1934, **19**, 111, d'après Ber., 1934, **79**, 591.
887. KONDO (K.). — *Biochem. Z.*, 1912, **45**, 88.
888. KOPACZEWSKI (W.) et PAILLE (R.). — *C. R. Ac. Sci.*, 1937.
889. KORIAKINA (A. F.) et KRESTOWNIKOFF (A. N.). — *Arb. physiol.*, 1929-1930, **2**, 421.

890. KOSTER (H.), GOLDZIEHER (M.), COLLENS (W. S.) et GERBER (I. E.). — *J. Lab. clin. Med.*, 1930, **15**, 723.
891. KRAH (E.). — *Biochem. Z.*, 1930, **219**, 432, 444.
892. KRASKE (B.). — *Biochem. Z.*, 1912, **45**, 81.
893. KRAUSE (F.). — *Z. physiol. Chem.*, 1927, **168**, 216.
894. KRAUT (H.) et BORKOWSKY (F.). — *Z. physiol. Chem.*, 1933, **220**, 152.
895. — *Z. physiol. Chem.*, 1933, **220**, 173.
896. KRAUT (H.) et BUMM (E.). — *Z. physiol. Chem.*, 1928, **177**, 125.
897. — *Z. physiol. Chem.*, 1929, **184**, 196.
898. KRAUT (H.) et NEFFLEN (R. W.). — *Z. physiol. Chem.*, 1935, **232**, 270.
899. KREBS (H. A.). — *Biochem. Z.*, 1927, **189**, 57.
900. — *Oppenh. Die Fermente*, III, 633.
901. — *Biochem. Z.*, 1931, **234**, 278.
902. KREBS (H. A.) et JOHNSON (W. A.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 645.
903. KREBS (H. A.) et ROSENHAGEN (H.). — *Z. Neurol. Psych.*, 1931, **134**, 643.
904. KREEWINSCH (P.). — *Acta oto-laryng.*, Stockholm, 1932, **17**, 48.
905. KRIJGSMAN (B. J.). — *Arch. néerl. Physiol.*, 1933, **18**, 503.
906. KRONFELD (P. C.). — *Am. J. Ophthalm.*, 1933, **16**, 881.
907. KRONFELD (P. C.) et BOTHMANN (L.). — *Z. Augenheilk.*, 1928, **65**, 41.
908. KRONTOWSKI (A. A.), JAZIMIRSKA-KRONTOWSKA (M. K.) et SSA-WITZKA (H. P.). — *Z. Krebsf.*, 1932, **37**, 457.
909. KRUKENBERG (H.). — *Arch. Gynaek.*, 1932, **149**, 250.
910. KRUSIUS (F. E.) et SIMOLA (P. E.). — *Biochem. Z.*, 1937, **290**, 428.
911. KUGO (T.). — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1928, **2**, 281.
912. KUBOWITZ (F.). — *Biochem. Z.*, 1929, **204**, 475.
913. KUELZ. — *Z. biol.*, 1901, **32**, 252.
914. KUGELMANN (B.). — *Z. klin. Med.*, 1931, **115**, 454.
915. KUHN (R.) et BAUR (H.). — *Münch. med. Woch.*, 1924, **71** (I), 541.
916. KUHN (R.), BAUR (H.) et HECKSCHER (R.). — *Z. physiol. Chem.*, 1924, **141**, 68.
917. KUHN (R.) et HECKSCHER (R.). — *Z. physiol. Chem.*, 1926, **160**, 116.
918. KUHN (R.) et WERLE, in 917.
919. KURKOWSKI (W. P.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1929, **66**, 196.
920. LABBÉ (M.), NEPVEUX (F.) et ROHACEK. — *Arch. mal. app. dig.*, 1927, **17**, 601.
921. LACASSAGNE (A.) et LOISELEUR (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 1146.
922. LAFARGUE (J. M.). — *Thèse Pharmacie Bordeaux*, 1931-1932.
923. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 871.
924. LANG (E. P.). — *Am. J. Physiol.*, 1934, **107**, 687.
925. LANGENDORFF (O.). — *Cbl. med. Wissensch.*, 1882, n° 50.
926. LANGENDORFF (O.) et MOMMSEN (J.). — *Arch. Path. Anat. Physiol.*, 1877, **69**, 452.
927. LANYI (A.). — *Magyar Orvosi Arch.*, 1926, **27**, 566, d'après Abst. A., 1927, 588.
928. LAQUER (F.). — *Z. physiol. Chem.*, 1914-1915, **93**, 60.
929. — *Z. Biol.*, 1919, **70**, 99.
930. — *Z. physiol. Chem.*, 1921, **116**, 169.

931. — *Z. physiol. Chem.*, 1922, **122**, 26.
932. — *Arch. ges. Physiol.*, 1924, **203**, 35.
933. LAQUER (F.) et GRIEBEL (K.). — *Z. physiol. Chem.*, 1924, **138**, 148.
934. LARSON (H. V.), BLATHERWICK (N. R.), BRADSHAW (P. J.), EWING (M. E.) et SAWYER (S. D.). — *J. biol. Chem.*, 1937, **117**, 719.
935. LASER (H.). — *Biochem. Z.*, 1931, **241**, 36.
936. — *Biochem. Z.*, 1932, **248**, 9.
937. — *Klin. Woch.*, 1933, **12** (I), 754.
938. — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1671.
940. — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1677.
941. LASNITZKI (A.). — *Z. Krebsf.*, 1930, **32**, 199.
942. — *Biochem. Z.*, 1933, **264**, 285.
943. — *Biochem. Z.*, 1936, **285**, 101.
944. LASNITZKI (A.) et ROSENTHAL (O.). — *Biochem. Z.*, 1935, **281**, 395.
945. LAUFBERGER (V.). — *Biochem. Z.*, 1927, **181**, 220.
946. LAWSON (M. J.). — *Biochem. J.*, 1936, **30**, 1996.
947. LECOQ (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, 958.
948. LECOQ (R.) et DUFFAU (R.). — *C. R. Ac. Sci.*, 1937, **204**, 449.
949. — *C. R. Ac. Sci.*, 1938, **206**, 530.
950. LEHMANN. — *Lehrbuch physiol. Chem.*, 1850, in 701.
- 950 bis. — *Lehrbuch physiol. Chem.*, 1852, in 633.
951. LEHMANN (H.). — *Biochem. Z.*, 1935, **281**, 271.
952. LEHNARTZ (E.). — *Z. physiol. Chem.*, 1928, **179**, 1.
953. — *Ergebn. Physiol.*, 1933, **35**, 874.
954. — *Med. Klin.*, 1936, **32**, 761.
955. LEHNDORFF et BAUMGARTEN. — *Chem. Zbl.*, 1907, (II) 1538.
956. LEINER (G.). — *Biochem. Z.*, 1935, **276**, 186.
957. LEONE (P.) et TAFURI (G. B.). — *Ann. Chim. appl.*, 1925, **15**, 206.
958. LEOPOLD (J. S.), BERNHARD (A.) et DREKTER (I. J.). — *Am. J. Dis. Childr.*, 1931, **41**, 758.
959. LÉPINE (R.). — *C. R. Ac. Sci.*, 1890, **110**, 742.
960. — *Le Diabète sucré*. Alcan, Paris, 1909.
961. — *Le Sucre du Sang*. Alcan, Paris, 1921.
962. LÉPINE (R.) et BARRAL. — *C. R. Ac. Sci.*, 1891, **112**, 146.
963. — *C. R. Ac. Sci.*, 1891, **112**, 411.
964. — *C. R. Ac. Sci.*, 1891, **112**, 1185.
965. LESSER (E. J.). — *Biochem. Z.*, 1923, **140**, 560.
966. LEVENE (P. A.) et MEYER (G. M.). — *J. biol. Chem.*, 1912, **11**, 360.
967. — *J. biol. Chem.*, 1912, **12**, 265.
968. — *J. biol. Chem.*, 1913, **14**, 149.
969. — *J. biol. Chem.*, 1913, **14**, 551.
970. — *J. biol. Chem.*, 1913, **15**, 65.
971. LEVINSON (A.). — *J. Infect. Dis.*, 1917, **21**, 556, in 972.
972. — *Cerebrospinal Fluid in health and disease* (Saint-Louis). London, 1923.
- 972 bis. LÉVY (J.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, 27.
973. LEWANDOWSKI, in 972.

974. LEWIS (J. K.), HEWLETT (A. W.) et BARNETT (G. D.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1925, **22**, 537.
975. LEWIS (Th.), RYFFEL (J. H.), WOLF (C. G. L.), COTTON (T.) et BARNCROFT (J.). — *Heart*, 1913, **5**, 45.
976. LEYS (D.). — *J. Physiol.*, 1931, **71**, 275.
977. LICHTWITZ (L.). — *Berl. Klin. Woch.*, 1914, **51** (I), 1018.
978. LIEB (H.) et ZACHERL (M. K.). — *Z. physiol. Chem.*, 1932, **211**, 211.
979. — *Z. physiol. Chem.*, 1935, **231**, 88.
980. LIEBIG (J.). — *Ann. Chem. Pharm.*, 1847, **62**, 257.
981. LILJESTRAND (S. H.) et WILSON (D. W.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1924, **21**, 426.
982. LINDNER (E.) et MORACZEWSKI (W. v.). — *Wien. klin. Woch.*, 1916, **29**, 981.
983. LIPMANN (F.). — *Biochem. Z.*, 1928, **196**, 3.
984. — *Biochem. Z.*, 1929, **206**, 171.
985. — *Biochem. Z.*, 1930, **227**, 111.
986. — *Biochem. Z.*, 1933, **265**, 133.
987. LIPMANN (F.) et MEYERHOF (O.). — *Biochem. Z.*, 1930, **227**, 84.
988. LIPMANN (R.) et WAJZER (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 538.
989. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1937, **19**, 1019.
990. — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127**, 508.
991. LIVERANI (E.). — *Arch. Farm. Sper.*, 1931, **29**, 177, d'après Ber., 1932, **63**, 245.
992. — *Arch. Farm. Sper.*, 1931, **29**, 245, d'après Ber., 1932, **62**, 650.
993. LOEB (A.). — *Biochem. Z.*, 1913, **50**, 451.
994. LOEB (R. F.), REEVES (E. B.) et GLASIER (H. P.). — *J. clin. Investig.*, 1931, **10**, 19.
995. LOEBEL (R. O.). — *Biochem. Z.*, 1925, **161**, 219.
996. LOEBEL (R. O.), BARR (D. P.), TOLSTOI (E.) et HIMWICH (H. E.). — *J. biol. Chem.*, 1924, **61**, 9.
997. LOESER (A.). — *Zbl. Gynaek.*, 1926, **50**, 363.
998. — *Zbl. Gynaek.*, 1926, **50**, 1819.
999. — *Zbl. Gynaek.*, 1926, **50**, 3278.
1000. — *Zbl. Gynaek.*, 1926, **50**, 3327.
1001. — *Klin. Woch.*, 1927, **6** (I), 587.
1002. — *Zbl. Gynaek.*, 1928, **52**, 1450.
1003. — *Zbl. Gynaek.*, 1932, **56**, 206.
1004. LOEW-BEER (A.) et REISS (M.). — *Strahlenth.*, 1931, **42**, 157.
1005. LOEWENBACH (M.). — *Klin. Woch.*, 1931, **10**, 2299.
1006. LOEWY (A.) et RICHTER (P. F.). — *Berl. klin. Woch.*, 1897, **47**, 1028.
1007. LOHMANN (K.). — *Biochem. Z.*, 1926, **178**, 444.
1008. — *Biochem. Z.*, 1931, **236**, 444.
1009. — *Biochem. Z.*, 1931, **237**, 445.
1010. — *Biochem. Z.*, 1932, **254**, 332.
1011. — *Biochem. Z.*, 1933, **262**, 137.
1012. — *Biochem. Z.*, 1933, **262**, 152.
1013. — *Biochem. Z.*, 1934, **271**, 264.
1014. — *Biochem. Z.*, 1934, **271**, 278.

1015. — *Angew. Chem.*, 1935, **48**, 164.
1016. LOHMANN (K.) et MEYERHOF (O.). — *Biochem. Z.*, 1934, **273**, 60.
1017. LOHMANN (K.) et SCHUSTER (Ph.). — *Biochem. Z.*, 1937, **294**, 183.
1018. LOHMANN (R.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1936, **182**, 239.
1019. LOISELEUR (J.) et MOREL (R.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, 538.
1020. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, 35.
1021. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 1646.
1022. LONDON (E. S.), KOTSCHNEFF (N. P.), ALEXANDRY (A. K.), DUBINSKY (A. M.), NEDWEDSKY (S. W.) et CHRUTZKI (E. T.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1931, **163**, 415.
1023. LONDON (E. S.), KOTSCHNEFF (N. P.), DUBINSKY (A. M.) et KATZWA (A. S.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1934, **233**, 160.
1024. LONG (C. N. H.). — *J. Physiol.*, 1923-1924, **58**, 455.
1025. — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1924, **96**, 438.
1026. — *Proc. Soc. Roy. B.*, 1926, **99**, 167.
1027. LONG (C. N. H.) et GRANT (R.). — *J. biol. Chem.*, 1930, **87**, LVIII.
1028. LONG (C. N. H.) et HORSFALL (F. L.). — *J. biol. Chem.*, 1932, **95**, 715.
1029. LONG (C. N. H.) et LUPTON (H.). — *J. Physiol.*, 1923, **57**, LXVII.
1030. LOONEY (J. M.) et CHILDS (H. M.). — *J. biol. Chem.*, 1934, **105**, LIII.
1031. — *J. clin. Investig.*, 1934, **13**, 963.
1032. LUCCHI (G.) et MANFREDINI (B.). — *Giorn. Clin. Med.*, 1931, **12**, 1042.
1033. LUNDGAARD (E.). — *Biochem. Z.*, 1930, **217**, 162.
1034. — *Biochem. Z.*, 1933, **264**, 209.
1035. LUNDGAARD (E.), NIELSEN (N. A.) et ORSKOV (S. I.). — *Skand. Arch. Physiol.*, 1936, **73**, 296.
1036. LUTWAK-MANN (M^{me}). — *Biochem. Z.*, 1934, **275**, 167.
1037. MAC CARTHY (J. F.), TRAVERS SEPITA (C.), JOHNSTON (M. B.) et KILLIAN (J. A.). — *J. Urol.*, 1928, **19**, 43.
1038. MAC CULLAGH (D. R.). — *Biochem. J.*, 1928, **22**, 402.
1039. MAC GINTY (D. A.). — *Am. J. Physiol.*, 1929, **88**, 312.
1040. — *Am. J. Physiol.*, 1931, **98**, 244.
1041. MAC GINTY (D. A.) et GESELL (R.). — *Am. J. Physiol.*, 1925, **75**, 70.
1042. MAC GINTY (D. A.) et MILLER (A. T. jr). — *Am. J. Physiol.*, 1933, **103**, 712.
1043. MACHOLD (K.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1930, **70**, 74.
- 1043 bis. MAC LEAN. — *Biochem. J.*, 1915, **9**, 412.
1044. MACLEOD (J. J. R.). — *J. biol. Chem.*, 1913, **15**, 497.
1045. — *Am. J. Physiol.*, 1918, **45**, 539.
1046. — *Am. J. Physiol.*, 1921, **55**, 184.
1047. MACLEOD (J. J. R.) et HOOVER (D. H.). — *Am. J. Physiol.*, 1917, **42**, 460.
1048. MACLEOD (J. J. R.) et KNAPP (H. J.). — *Am. J. Physiol.*, 1918-1919, **47**, 189.
1049. MAC SWINEY (B. A.). — *The Lancet*, 1934, **226**, 641.
1050. MADER (A.). — *Allg. Med. Zentralztg.*, 1930, **97**, 109.
1051. MAGNUS-LÉVY (A.). — *Hofmeisters Beitr. Chem. Physiol. Pathol.*, 1902, **2**, 261.
1052. MAHNERT (A.). — *Wien. klin. Woch*, 1924 (II), 1114.

1053. MANDEL (A. R.) et LUSK (G.). — *Am. J. Physiol.*, 1906, **16**, 129.
1054. MANN (F. C.) et GLEN (S. Mjr). — *Am. J. Physiol.*, 1931, **97**, 543.
1055. MANN (F. C.) et MAGATH (Th. B.). — *Ergebn. Physiol.*, 1924, **23**, 212.
1056. MANN (T.). — *Biochem. Z.*, 1935, **277**, 380.
1057. — *Biochem. Z.*, 1935, **279**, 82.
1058. MARANON (G.). — *Presse Méd.*, 1937, **45**, 974.
1059. MARANON (G.), COLLAZO (J. A.) et ALMENA (J.). — *La Med. Ibero*, 1934, **18**, in 260.
1060. MARBURG (O.). — *Wien. Klin. Woch.*, 1931, 13.
1061. MARCUSE (W.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1886, **39**, 425.
1062. MARENZI (A. D.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 52.
1063. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 457.
1064. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 464.
1065. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 1035.
1066. — *Endocrinol.*, 1936, **20**, 184, d'après *Bull. Soc. chim. Biol. Doc.*, 1936, 703.
1067. MARGARIA (R.), EDWARDS (H. T.) et DILL (D. B.). — *Am. J. Physiol.*, 1933, **106**, 689.
- 1067 bis. MARGARIA (R.) et EDWARDS (H. T.). — *Am. J. Physiol.*, 1934, **107**, 681.
1068. — *Am. J. Physiol.*, 1934, **108**, 341.
1069. MARGRETH (G.). — *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1928, **3**, 518.
1070. — *Folia clin. Chim. Microsc.*, 1928, 3, 5, d'après *Abst. A.*, 1929, 717.
1071. — *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1928, **3**, 519, d'après *Ber.*, 1929, **47**, 784.
1072. — *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1928, **3**, 519, d'après *Ber.*, 1929, **47**, 785.
1073. — *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1928, **3**, 522, 523, d'après *Ber.*, 1929, **47**, 785.
1074. — *Folia clin. chim. Microsc.*, 1929, **3**, 397, d'après *Ber.*, 1929, **51**, 312.
1075. — *Il Policlinico, Sez. medica*, 1929, **36**, 314.
1076. MARNAY (A.) et NACHMANSOHN (D.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 446.
1077. MARSCHAK (M.). — *Arb. Physiol.*, 1931, **4**, 1.
1078. MARTIN (E. G.), FIELD (J.) et HALL (V. E.). — *Am. J. Physiol.*, 1928, **85**, 392.
1079. — *Am. J. Physiol.*, 1929, **88**, 407.
1080. MARUYAMA (H.). — *Fukuoka Ikwadaigaku Zasshi*, 1931, **24**, 116, d'après *Ber.*, 1932, **66**, 286.
1081. — *Biochem. Z.*, 1932, **253**, 172.
1082. MASSOBRIO (E.) et MICHAÏLOFF (M.). — *Minerva Medica*, 1930, **21** (I), 650.
1083. MATAKAS (F.). — *Biochem. Z.*, 1931, **239**, 417.
1084. — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1931, **163**, 493.
1085. — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1932, **165**, 221.

1086. MATSUMOTO (A.). — *Acta Schol. Med. Kioto*, 1928, **10**, 265, d'après Ber., 1928, **46**, 360.
1087. MATSUOKA, in 841.
1088. MATSUOKA (Y.). — *Nagasaki Igakkai Zasshi*, 1930, **8**, 963, d'après Ber., 1931, **58**, 754.
1089. MATSUZAKI (H.). — *J. Biochem.*, 1933, **17**, 457, d'après Ber., 1934, **76**, 249.
1090. MATTHIESSEN (G.). — *Biochem. Z.*, 1937, **289**, 167.
1091. MAURIAC (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **105**, 28.
1092. MAURIAC (P.) et DUMAS (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, **90**, 1050.
1093. MAURIAC (P.) et SERVANTIE (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **86**, 552.
1094. — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **87**, 200.
1095. MAURIAC (P.), SERVANTIE (L.) et RIOUX. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **108**, 971.
1096. MAURIAC (P.), SERVANTIE (L.) et BROUSTET (P.). — *Gazette des Hôpitaux*, 1935, **108**, 1683.
1097. MAWSON (C. A.) et RITCHIE (A. D.). — *Biochem. J.*, 1932, **26**, 615.
1098. MAYER (M. E.). — *J. biol. Chem.*, 1917, **32**, 71.
1099. — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1928, **134**, 218.
1100. MAYER (P.). — *Biochem. Z.*, 1908, **9**, 533.
1101. — *Biochem. Z.*, 1912, **40**, 441.
1102. MAZZA (F. P.) et MALAGUZZI-VALERI (C.). — *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1935, **10**, 725, d'après Abst. A., 1936, 895.
1103. MAZZOCCO (P.) et RIETTI (C. T.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, 1342.
1104. MEAKINS (J.) et LONG (C. N. H.). — *J. clin. Investig.*, 1927, **4**, 273.
1105. MEDVEI (C. N.). — *Z. klin. Med.*, 1932, **122**, 607.
1106. MEERANS (W.) et LORBER (C.). — *Biochem. Z.*, 1937, **292**, 397.
1107. MEIER (R.). — *Biochem. Z.*, 1931, **231**, 253.
1108. MEIKLEJOHN (A. P.). — *Biochem. J.*, 1933, **27**, 1310.
1109. MEISSNER (R.). — *Biochem. Z.*, 1915, **68**, 175.
1110. MELLANBY (J.) et THOMAS (C. J.). — *J. Physiol.*, 1920, **54**, 178.
1111. MENDEL (B.). — *Zbl. Gynæk.*, 1926, **50**, 3279.
1112. — *Biochem. Z.*, 1928, **202**, 390.
1113. — *Klin. Woch.*, 1929, **8** (II), 169.
1114. — *Z. angew. Chem.*, 1933, **46**, 52.
1115. MENDEL (B.) et BAUCH (M.). — *Klin. Woch.*, 1926, **5** (II), 1272.
1116. MENDEL (B.), BAUCH (M.) et STRELITZ (F.). — *Klin. Woch.*, 1931, **10**, 118.
1117. MENDEL (B.) et ENGEL (W.). — *Arch. Verdauungskrh.*, 1925, **34**, 370.
1118. MENDEL (B.), ENGEL (W.) et GOLDSCHIEDER (I.). — *Klin. Woch.*, 1925, **4** (I), 262.
1119. — *Klin. Woch.*, 1925, **4**, 306.
1120. — *Klin. Woch.*, 1925, **4** (I), 542.
1121. — *Klin. Woch.*, 1925, **4** (I), 804.
1122. MENDEL (B.) et GOLDSCHIEDER (I.). — *Biochem. Z.*, 1925, **164**, 163.
1123. MENKIN (V.) et WARNER (C. R.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1936, **34**, 594.
1124. MEYER (H.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1883, **17**, 304.

1125. MEYER (K.). — *Biochem. Z.*, 1927, **183**, 216.
1126. MEYERHOF (O.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1920, **182**, 232.
1127. — *Arch. ges. Physiol.*, 1920, **182**, 284.
1128. — *Arch. ges. Physiol.*, 1920, **185**, 11.
1129. — *Arch. ges. Physiol.*, 1921, **188**, 114.
1130. — *Arch. ges. Physiol.*, 1921, **191**, 128.
1131. — *Arch. ges. Physiol.*, 1924, **204**, 305.
1132. — *Z. physiol. Chem.*, 1924, **141**, 316.
1133. — *Biochem. Z.*, 1925, **159**, 432.
1134. — *Chemie d. Zelle u. Gewebe*, 1925, **12**, 157.
1135. — *Biochem. Z.*, 1926, **178**, 395.
1136. — *Biochem. Z.*, 1926, **178**, 462.
1137. — *Biochem. Z.*, 1927, **183**, 176.
1138. — *Die Chemischen Vorgänge im Muskel*. Berlin, 1930 ; *Chimie de la contraction musculaire* (édit. franç. revue). Bordeaux et Paris, 1932.
1139. — *Biochem. Z.*, 1932, **246**, 249.
1140. — *Nature*, 1933, **132**, 337 et 373.
1140 bis. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1934, **53**, 221.
1141. MEYERHOF (O.) et BOYLAND (E.). — *Biochem. Z.*, 1931, **237**, 406.
1142. MEYERHOF (O.) et KIESSLING (W.). — *Biochem. Z.*, 1934, **264**, 40.
1143. — *Biochem. Z.*, 1934, **276**, 239.
1144. — *Biochem. Z.*, 1935, **279**, 40.
1145. — *Biochem. Z.*, 1935, **283**, 83.
1146. MEYERHOF (O.), LOHMANN (K.) et MEIER (R.). — *Biochem. Z.*, 1925, **157**, 459.
1147. MEYERHOF (O.) et LOHMANN (K.). — *Biochem. Z.*, 1926, **168**, 128.
1148. — *Biochem. Z.*, 1926, **171**, 381.
1149. — *Biochem. Z.*, 1926, **171**, 421.
1150. — *Biochem. Z.*, 1928, **196**, 39.
1151. — *Biochem. Z.*, 1934, **271**, 89.
1152. — *Biochem. Z.*, 1934, **273**, 73.
1153. MEYERHOF (O.), LOHMANN (K.) et SCHUSTER (P.). — *Biochem. Z.*, 1936, **286**, 301.
1154. MEYERHOF (O.) et MAC EACHERN (D.). — *Biochem. Z.*, 1933, **260**, 417.
1155. MEYERHOF (O.) et MEIER (R.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1924, **204**, 448.
1156. — *Arch. ges. Physiol.*, 1924, **206**, 724.
1157. MEYERHOF (O.) et OHLMEYER (P.). — *Biochem. Z.*, 1937, **290**, 334.
1158. MINKOWSKI (O.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1886, **21**, 41.
1159. — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1893, **31**, 214.
1160. MITOLO (M.). — *Arch. di Fisiol.*, 1932, **31**, 500.
1161. MIYAMOTO (G.). — *Jap. J. med. Sci.*, Trans. IV Pharm. 1931, **5**, d'après Ber., 1932, **66**, 61.
1162. MIZUNO (H.). — *Jap. J. Gastroenterology*, 1931, **3**, 175.
1163. — *Jap. J. Gastroenterology*, 1931, **3**, 184.
1164. — *Jap. J. Gastroenterology*, 1932, **4**, 75.
1165. — *Jap. J. Gastroenterology*, 1932, **4**, 84.
1166. — *Jap. J. Gastroenterology*, 1932, **4**, 94.
1167. MOCHIZUKI (J.) et ARIMA (R.). — *Z. physiol. Chem.*, 1906, **49**, 108.

1168. MOERS et MUCK. — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1869, **5**, 485.
1169. MOHOS (E.) et SCHOLTZ (A.). — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1931, **171**, 397.
1170. MONTUORI (R.). — *Biochimica e Ter. Sper.*, 1934, **21**, 259.
1171. MORACZEWSKI (W. v.) et LINDNER (E.). — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1917, **121**, 431.
1172. — *Biochem. Z.*, 1921, **125**, 49.
1173. MORELAND (F. B.). — *J. biol. Chem.*, 1937, **117**, 471.
1174. MORGULIS (S.) et BARKUS (O.). — *J. biol. Chem.*, 1925, **65**, 1.
1175. MORISHIMA. — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1900, **43**, 217.
1176. MORSE (M.), SCHLUTZ (F. W.) et HASTINGS (A. B.). — *J. biol. Chem.*, 1934, **105**, LXIV.
1177. MORUZZI (G.). — *Arch. Sci. Biol.*, 1937, **23**, 131, d'après Ber., 1938, **104**, 62.
1178. MORYIA (G.). — *Z. physiol. Chem.*, 1904-1905, **43**, 400.
1179. MOSCATELLI (R.). — *Z. physiol. Chem.*, 1888, **12**, 416.
1180. — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1890, **27**, 158.
1181. MOSHER (H. H.). — *J. biol. Chem.*, 1932-1933, **99**, 781.
1182. MOSHER (F.) et KOERNER (W.). — *Arch. Path. Anat. Physiol.*, 1862, **25**, 142.
1183. MOTT (F. W.). — *The Lancet*, 1910 (II), 1.
1184. MOURA-CAMPOS (F. A. DE), CANNON (W. B.), LUNDIN (H.) et WALKER (T. T.). — *Am. J. Physiol.*, 1928, **87**, 680.
1185. MOWAT (D. M.) et STEWART (C. P.). — *Biochem. J.*, 1934, **28**, 774.
1186. MULLER-PARCHAM (W.). — *Z. physiol. Chem.*, 1933, **218**, 209.
1187. MUENDELEIN (J.). — *Biochem. Z.*, 1932, **256**, 376.
1188. MUENZER (E.). — *Dtsch. Arch. klin. Med.*, 1894, **52**, 199, 417.
1189. MUENZER (E.) et PALMA (P.). — *Z. Heilkunde*, 1894, **15**, 185.
1190. MURPHY (B.) et HAWKINS (J. A.). — *J. gen. Physiol.*, 1925, **8**, 115.
1191. MUSANTE. — *Sull'acido lattico del sangue*. Typ. Sociale, Genova, 1926.
1192. MYERSON (A.), LOMAN (J.), EDWARDS (H. T.) et DILL (D. B.). — *Am. J. Physiol.*, 1931, **98**, 373.
1193. NACHMANSOHN (D.). — *Biochem. Z.*, 1928, **196**, 73 ; 1929, **208**, 237.
1194. — *J. Physiol.*, 1934, **81**, 36.
1195. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 453.
1196. NACHMANSOHN (D.) et MARNAY (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 1311.
1197. NACHMANSOHN (D.), WAJZER (J.) et LIPPMANN (R.). — *C. R. Ac. Sci.*, 1935, **200**, 1981.
1198. — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 139.
1199. NACHMANSOHN (D.), WAJZER (J.) et MARNAY (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 141.
1200. NAGAI (H.). — *Orient. J. Dis. Infants*, 1934, **15**, 11.
1201. NAGAYA (K.), YAMAZOYE (S.) et NAKAMURA (S.). — *J. Biochem. Jap.*, 1936, **23**, 41, d'après *B. S. C. Doc.*, 1937, 480.
1202. NAGAYA (T.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1929, **221**, 733.
1203. NAKA (S.). — *Fukuoka Ikwaigaiku Zasshi*, 1931, **24**, 90, d'après Ber., 1932, **64**, 362.

1204. NAKAGOME (W.), SATO (K.), USUKI (M.) et KIMURA (M.). — *Jap. J. exp. Med.*, 1933, II, 23, d'après Ber., 1933, **73**, 494.
1205. NAKASHIMA (M.). — *Biochem. Z.*, 1929, **204**, 479.
1206. NAKATSUKA (Sh.). — *Jap. J. Med. Sci.*, Trans. IV Pharmacol., 1930, **5**, 60.
1207. — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1931, **5**, 71.
1208. — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1932, **6**, 1351.
1209. — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1932, **6**, 1403.
1210. — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1932, **6**, 1427.
1211. — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1932, **6**, 1445.
1212. NARITA (S.). — *Biochem. Z.*, 1925, **164**, 247.
1213. NAWRATZKI (E.). — *Z. physiol. Chem.*, 1897, **23**, 532.
1214. NEEDHAM (D. M.). — *The biochemistry of Muscle London*, 1932.
1215. NEEDHAM (D. M.) et HEYNINGEN (W. E. V.). — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 2040.
1216. NEEDHAM (D. M.) et PILLAI (R. K.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1837.
1217. NEEDHAM (J.) et NOWINSKI (W. W.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1165.
1219. NEEDHAM (J.), NOWINSKI (W. W.), DIXON (K. C.) et COOK (R. P.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1185.
1220. NEGELEIN (E.). — *Biochem. Z.*, 1925, **158**, 121.
1221. — *Biochem. Z.*, 1925, **165**, 122.
1222. NEGRI. — *Biochem. Terap. Sper.*, 1929, **16**, 10.
1223. NELSON (C. F.) et LEHNHERR (E. R.). — *J. biol. Chem.*, 1928, **78**, XLIX.
1224. NENCKI (M.) et SIEBER (N.). — *J. prakt. Chem.*, 1882, **26**, 1.
1225. — *J. prakt. Chem.*, 1882, **26**, 41.
1226. NEUBAUER (E.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1909, **61**, 387.
1227. — *Biochem. Z.*, 1912, **43**, 335.
1228. NEUBERG (C.). — *Oppenh. Hdb. Biochem.* 1 Aufl. Ergbd., 1913, 569; *Oppenh. Hdb. Biochem.* 2 Aufl. Bd II, 1924, 459.
1229. — *Biochem. Z.*, 1913, **49**, 502; *Biochem. Z.*, 1913, **51**, 484.
1230. NEUBERG (C.), KOBEL (M.) et LASER (H.). — *Z. Krebsf.*, 1930, **32**, 92.
1231. NEUBERG (C.) et LANGSTEIN (L.). — *Arch. Anat. u. Physiol.*, 1903, *Physiol. suppl.*, 514.
1232. NEUSS (F.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1931, **160**, 551.
1233. NIELSEN (N. A.). — *Skand. Arch. Physiol.*, 1933, **66**, 1.
1234. — *Skand. Arch. Physiol.*, 1933, **66**, 50.
1235. NISHIDA (K.). — *Orient. J. Dis. Infants.*, 1928, **4**, 25.
1236. NISHIDA (Y.). — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1935, **13**, 215.
1237. NISHIGISHI et coll. — *Manshu Igaku Zasshi*, 1930, **13**, 615, in 1544.
1238. NISHIMURA (K.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1925-1926, **22**, 322.
1239. — *Acta Scholae Med. Kioto*, 1929, **12**, 87.
1240. — *Acta Scholae Med. Kioto*, 1929, **12**, 93.
1241. — *Acta Scholae Med. Kioto*, 1929, **12**, 107.
1242. NISHITA (Y.). — *Jap. J. Med. Sci.*, Trans. IV Pharm., 1934, **8**, 117.
1243. NITZESCU (I. I.) et BENETATO (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **102**, 181.
1244. NITZESCU (I. I.) et BENETATO (G.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 1007.

1245. NITZESCU (I. I.), BENETATO (G.) et OPREAN (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **125**, 188.
1246. NITZESCU (I. I.) et GONTZEA (I.). — *Rev. Stiint. Med.*, 1935, **24**, 704, d'après Ber., 1936, **91**, 573.
1247. — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 562.
1248. NITZESCU (I. I.), GONTZEA (I.) et STROESCU (V.). — *IX^e Congrès int. Méd. et Pharm. milit.* Bucarest, juin 1937.
1249. NITZESCU (I. I.) et MUNTEANU (N.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, 499.
1250. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, 1173.
1251. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **108**, 294.
1252. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 311.
1253. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 314.
1254. NOAH (G.). — *Klin. Woch.*, 1927, **6**, 1465.
1255. — *Z. ges. exp. Med.*, 1928, **61**, 59.
1256. NOLTIE (H. R.). — *Quart. J. exp. Physiol.*, 1935, **24**, 377.
1257. NONAKA (M.). — *Acta Soc. Ophthalm. Jap.*, 1931, **35**, 1200, d'après Ber., 1932, **65**, 357.
1258. NOORDEN (K. v. jun.). — *Biochem. Z.*, 1912, **45**, 95.
1259. NOORDEN (C. v.) et EMBDEN (G.). — *Zbl. ges. Physiol. Pathol. Stoffw.*, 1906, **1**, 2.
1260. NORDBÖ (R.). — *Biochem. Z.*, 1934, **271**, 213.
1261. — *Biochem. Z.*, 1934, **275**, 162.
1262. — *Skand. Arch.*, 1937, **75**, supp. 11.
1263. NORPOTH (L.) et KADEN (E.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1933, **169**, 414.
1264. NORTHUP (D.). — *Am. J. Physiol.*, 1935, **114**, 46.
1265. NOSHI (K.). — *J. Biochem. Jap.*, 1929, **11**, 307, d'après Ber., 1930, **55**, 224.
1266. — *J. Biochem. Jap.*, 1929, **11**, 321, d'après Ber., 1930, **55**, 638.
1267. OCHOA (S.). — *Biochem. Z.*, 1937, **290**, 62.
1268. ODA (Y.). — *Fol. endocr. Jap.*, 1929, **5**, 11, d'après Ber., 1930, **54**, 394.
1269. ODASHIMA (G.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1931, **18**, 250.
1270. — *Tohoku J. exp. Med.*, 1934, **23**, 518.
1271. OETTINGEN (Kj. v.). — *Zbl. Gynaek.*, 1928, **52**, 1626.
1272. OGUCHI (T.). — *Acta Soc. Ophth. Jap.*, 1932, **36**, 1203, d'après *Zbl. ges. Ophth.*, 1932, **28**, 474.
1273. — *Acta Soc. Ophth. Jap.*, 1933, **37**, 956, d'après *Zbl. ges. Ophth.*, 1934, **30**, 214.
1274. — *Acta Soc. Ophth. Jap.*, 1934, **38**, 107, d'après *Zbl. Soc. Ophth.*, 1934, **31**, 717.
1275. OHARA (M.). — *Jap. J. Med. Sci., Trans. IV Pharm.*, 1931, **5**, d'après Ber., 1932, **66**, 258.
1276. — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1933, **8**, 137.
1277. OHASHI (I.). — *Jap. J. Gastroenterology*, 1935, **7**, 88.
1278. OHLSON. — *Skand. Arch. Physiol.*, 1916, **33**, 231.
1279. OKADA (S.). — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1936, **16**, 1387.
1280. — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1936, **17**, 948.
1281. — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1936, **18**, 760.

1282. — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1936, **18**, 1701.
1283. — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1936, **18**, 1703.
1284. — *Mitt. med. Akad. Kioto*, 1936, **18**, 1704.
1285. OKAGAWA (M.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1926, **211**, 577.
1286. OKAMOTO (Y.). — *Proc. Imp. Acad.*, 1927, **3**, 184, in 158.
1287. — *Biochem. Z.*, 1925, **160**, 52.
1288. OLMSTED (J. M. D.) et COULTHARD (H. S.). — *Am. J. Physiol.*, 1928, **84**, 610.
1289. OPPENHEIMER (A.). — *Z. klin. Med.*, 1928, **107**, 467.
1290. OPPENHEIMER (S.). — *Biochem. Z.*, 1912, **45**, 30.
1291. ORSKOV (S. L.). — *Biochem. Z.*, 1930, **219**, 409.
1292. — *Biochem. Z.*, 1932, **245**, 239.
1293. — *Skand. Arch. Physiol.*, 1932, **63**, 240.
1294. OSOLIN (A. I.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1931, **76**, 290.
1295. — *Russk. fiziol. Z.*, 1931, **14**, 135, d'après Ber., 1932, **65**, 86.
1296. OSTERN (P.). — *Biochem. Z.*, 1934, **275**, 87.
1297. OSTERN (P.), BARANOWSKI (T.) et REIS (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 1414.
1298. — *Biochem. Z.*, 1935, **279**, 85.
1299. OSTERN (P.) et GUTHKE (J. A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **121**, 282.
1300. OSTERN (P.), GUTHKE (J. A.) et TERSZAKOWEC (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **121**, 1133.
1301. — *Z. physiol. Chem.*, 1936, **240**, 9.
1302. OWLES (W. H.). — *J. Physiol.*, 1930, **69**, 214.
1303. PAESSLER (J.). — *Chem. Zbl.*, 1908 (I), 66.
1304. PALLADIN (A.) et KOLDAJEW (B. M.). — *Ukrain. Biochem. Z.*, 1934, **7**, 31, d'après Ber., 1936, **91**, 572.
1305. PALLADIN (A.), PALLADINA (L.) et PERSOWA (E.). — *Biochem. Z.*, 1931, **236**, 268.
1306. PALLADINA (L.) et KHAIKINA (B. I.). — *Ukrain. Biochem. Z.*, 1936, **9**, 719, d'après Ber., 1937, **96**, 216.
1307. PANZAR, in 972.
1308. PARFENTJEV (I. A.), DEVRIENT (W. C.) et SOKOLOFF (B.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1931, **28**, 538.
1309. PARFENTJEV (I. A.), SUNTZEFF (V. D.) et SOKOLOFF (B. F.). — *J. biol. Chem.*, 1931, **93**, 797.
1310. PARHON (C. I.) et URZICA (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, 751.
1311. PARKINSON (A. E.) et WAGNER (E. C.). — *Ind. Eng. Chem. (Anal.)*, 1934, **6**, 433, d'après Abst. A., 1935, 102.
1312. PARNAS (J.). — *Biochem. Z.*, 1912, **38**, 53.
1313. PARNAS (J. K.). — *Zbl. Physiol.*, 1915, **30**, 1.
1314. — *Biochem. Z.*, 1921, **116**, 89.
1315. — *Klin. Woch.*, 1935, **14** (II), 1017.
1316. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, 53.
1317. — *Erg. Enzymforsch.*, 1937, **6**, 57.
1318. PARNAS (J. K.) et BAER (J.). — *Biochem. Z.*, 1912, **41**, 386.
1319. PARNAS (J. K.), OSTERN (P.) et MANN (T.). — *Biochem. Z.*, 1934, **272**, 64.

1320. — *Biochem. Z.*, 1935, **275**, 74.
1321. — *Biochem. Z.*, 1935, **275**, 163.
1322. PARNAS (J. K.) et OSTERN (P.). — *Biochem. Z.*, 1935, **279**, 94.
1323. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, 1471.
1324. PARNAS (J. K.) et SZANKOWSKI (W.). — *Enzymologia*, 1937, **3**, 220.
d'après Ber., 1938, **104**, 132.
1325. PARNAS (J. K.) et WAGNER (R.). — *Biochem. Z.*, 1914, **61**, 387.
1326. PARTOS (A.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1935, **236**, 452.
1327. PARTOS (A.) et HERZOG (A.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1930, **226**, 464.
1328. PASSENTI (G.). — *Riv. Patol. Sperim.*, 1935, **15**, 183.
1329. PASTEUR (L.). — *Bull. Soc. Chim. Paris*, 1861, **2**, 79, 1^{re} série.
1330. PAUTZ. — *Z. Biol.*, 1901, **31**, 237.
1331. PELLICCIOTTA (R.). — *Fol. Med. (Napoli)*, 1934, **20**, 1314, d'après Ber.,
1935, **87**, 326.
1332. — *Fol. Med. (Napoli)*, 1934, **20**, 1351, d'après Ber., 1935, **87**, 326.
1333. PEMBERTON (R.), CAJORI (F. A.) et CROUTER (G. Y.). — *J. Am. Med. Assoc.*, 1924, **83**, 1761.
1334. PENTIMALLI (F.). — *Z. Krebsf.*, 1927, **25**, 347.
1335. — *Biochem. Z.*, 1931, **242**, 233.
1336. PERETTI (G.) et PORRAZZO (F.). — *Arch. Sci. Biol.*, 1933, **19**, 227.
1337. PERGER (H.). — *Klin. Woch.*, 1927, **6**, 1324.
1338. PESCHEL (E.). — *Klin. Woch.*, 1930, **9** (I), 1061.
- 1338 bis. PETERS (R. A.). — *The Lancet*, 1936, 1161.
1339. PETERS (R. A.), RYDIN (H.) et THOMPSON (R. H. S.). — *Biochem. J.*,
1935, **29**, 63.
1340. PETERS (R. A.) et SINCLAIR (H. M.). — *Biochem. J.*, 1933, **27**, 1910.
1341. PETERS (R. A.) et THOMPSON (R. M. S.). — *Biochem. J.*, 1934, **28**, 916.
1342. PETITEAU (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **127**, 1105.
1343. PFAUNDLER. — *Klin. Woch.*, 1928, **7**, 1060, in 1472.
1344. PILLSBURY (D.). — *J. Am. Med. Assoc.*, 1931, **96**, 426.
1345. PINCUSSEN (L.). — *Klin. Woch.*, 1932, **11**, 1231.
1346. — *Strahlenther.*, 1934, **51**, 685, d'après Abst. A., 1935, 892.
1347. — *Biochem. Z.*, 1934, **272**, 354.
1348. — *Strahlenther.*, 1934, **51**, 537.
1349. PINCUSSEN (L.) et JACOBY (D.). — *Biochem. Z.*, 1928, **195**, 449.
1350. PINCUSSEN (L.) et KAWAKAMI (T.). — *Biochem. Z.*, 1929, **208**, 185.
1351. PI-SUNER BAYO (C.) et FOLCH PI (J.). — *Biochem. Z.*, 1931, **242**, 306.
1352. PITTARELLI (E.). — *Bull. Acad. Med.*, 1920, **84**, 132.
1353. PITTMANN (J. E.) et OLMSTEDT (W. H.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*,
1932, **29**, 479.
1354. POLONOVSKI (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1920, **83**, 475.
1355. — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **86**, 853.
1356. POLONOVSKI (M.), WAREMBOURG (H.) et MERVILLE (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, 940.
1357. POPOVICIU (G.), BENETATO (G.), MUNTEANU (N.) et SORESCU (M.). —
C. R. Soc. Biol., 1933, **114**, 332.
1358. POPPER (H.) et WOZASEK (O.). — *Klin. Woch.*, 1933, **12** (I), 702.
1359. PORTIER. — *C. R. Ac. Sci.*, 1900, **131**, 127.

1360. PRASAD (B. N.). — *J. Physiol.*, 1935, **85**, 239.
1361. PROUT, in 123.
1362. PUGLIESE (A.). — *Arch. Farm. Sper.*, 1930, **49**, 91, d'après Ber., 1930, **57**, 734.
1363. QUEROL (F.) et REUTER (A.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1934, **92**, 598.
1364. RAAB (E.). — *Arch. Gynaek.*, 1929, **138**, 726.
1365. RABONI (E.). — *Arch. ital. Chir.*, 1934, **37**, 687.
1366. RAKIETEN (N.), HIMWICH (H. E.) et DUBOIS (D.). — *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, **52**, 437, d'après *Bull. Sci. Pharm.*, 1937, **44**, 400.
1367. REID (Ch.). — *J. Physiol.*, 1932, **75**, 14 P.
1368. — *J. Physiol.*, 1935, **84**, 65 P.
1369. REINER (L.), SMYTHE (C. V.) et PEDLOW (J. T.). — *J. biol. Chem.*, 1936, **113**, 75.
1370. REISS (M.). — *Med. Klin.*, 1932, **28**, 992.
1371. REISS (M.), DRUCKREY (H.) et FISCHL (F.). — *Endokrin.*, 1932, **10**, 241.
1372. — *Endokrin.*, 1932, **10**, 329.
1373. REISS (M.), DRUCKREY (H.) et HOCHWALD (A.). — *Endokrin.*, 1933, **12**, 243.
1374. REISS (M.), HOCHWALD (A.) et DRUCKREY (H.). — *Endokrin.*, 1933, **13**, 1.
1375. RESNITSCHENKO (M. S.) et KOSMIN (N. P.). — *Biochem. Z.*, 1929, **215**, 26.
1376. REUTER (A.). — *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, 1931, **120**, 131.
1377. REUTER (A.) et ZIMMERMANN (W.). — *Z. klin. Med.*, 1933, **124**, 99.
1378. RIABOUSCHINSKY (N. P.). — *Biochem. Z.*, 1928, **193**, 161.
1379. — *Arch. ges. Physiol.*, 1930, **226**, 79.
1380. RICCI (A.). — *Arch. Farmacol. Sper.*, 1930, **51**, 141, d'après Ber., 1932, **62**, 603.
1381. RIEGEL (C.). — *J. biol. Chem.*, 1927, **74**, 123.
1382. — *J. biol. Chem.*, 1927, **74**, 135.
1383. RIESSER (O.). — *Z. physiol. Chem.*, 1926, **161**, 149.
1384. — *Klin. Woch.*, 1936, **15**, 1257.
1385. — *Ergebn. Physiol.*, 1936, **38**, 133.
1386. RIOUX. — *Thèse Médecine Bordeaux*, 1931.
1387. RITCHIE (A. D.). — *Brit. J. exp. Biol.*, 1927, **4**, 327.
1388. ROCHE (J.) et ROCHE (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, 802, 804.
1389. ROCHE (A.) et ROCHE (J.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, 574.
1390. ROESE (H. F.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1931, **78**, 426.
1391. ROFFO (A. H.) et GRIOT (C.). — *Bull. inst. Med. exp. Buenos-Ayres*, n° 16, mai 1927, in 1392.
1392. ROFFO (A. H.) et THOMAS (J.). — *La chimie du cancer*, Vigot, Paris, 1933.
1393. ROGUSKI (J.). — *Bull. intern. Acad. Pol. Sci., Cl. Med.*, 1934, 235.
1394. ROHNY (B.). — *Biochem. Z.*, 1928, **192**, 1.
1395. ROLSHOVEN (H.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1933, **90**, 225.
1396. RONA (P.) et ARNHEIM (F.). — *Biochem. Z.*, 1913, **48**, 35.
1397. RONA (P.) et DEUTSCH (W.). — *Klin. Woch.*, 1926, **5** (II), 1216.
1398. RONA (P.) et DOEBLIN (A.). — *Biochem. Z.*, 1911, **32**, 489.

1399. RONA (P.) et IWASAKI. — *Biochem. Z.*, 1927, **184**, 318.
1400. RONA (P.) et WILENKO (G. G.). — *Biochem. Z.*, 1914, **62** 1.
1401. RONZONI (E.). — *J. biol. Chem.*, 1927, **74**, XLIII.
1402. — *J. biol. Chem.*, 1928, **78**, LV.
1403. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1927-1928, **25**, 178.
1404. RONZONI (E.) et EHRENFEST (E.). — *J. biol. Chem.*, 1936, **115**, 749.
1405. RONZONI (E.), GLASER (J.) et BARR (D. P.). — *J. biol. Chem.*, 1928, **80**, 309.
1406. RONZONI (E.), KOECHIG (I.) et EATON (E. P.). — *J. biol. Chem.*, 1924, **61**, 465.
1407. RONZONI (E.) et WALLEN-LAWRENCE (Z.). — *J. biol. Chem.*, 1927, **74**, 363.
1408. ROSE (M. I.), GIRAGOSSINTZ (G.) et KIRSTEIN (E. L.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1930, **27**, 523.
1409. ROSENTHAL (O.). — *Biochem. Z.*, 1929, **207**, 263.
1410. — *Biochem. Z.*, 1929, **211**, 295.
1411. — *Biochem. Z.*, 1930, **227**, 354.
1412. — *Z. Krebsf.*, 1930, **32**, 220.
1413. — *Biochem. Z.*, 1932, **244**, 133.
1414. — *Z. Krebsf.*, 1933, **38**, 216.
1415. — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 1710.
1416. ROSENTHAL (O.) et LASNITZKI (A.). — *Biochem. Z.*, 1928, **196**, 340.
1417. ROSENWALD (L.). — *Biochem. Z.*, 1926, **168**, 324.
1418. ROSS (W.). — *Hannover Diss.*, 1931, d'après Ber., 1932, **68**, 697.
1419. ROWINSKI (P.). — *Arch. di Sci. biol.*, 1931, **16**, 483.
1420. RUEHL (A.). — *Klin. Woch.*, 1934, **13** (II), 1529.
1421. RUEHL (A.) et ROLSHOVEN (H.). — *Klin. Woch.*, 1933, **12** (I), 776.
1422. RYDIN (H.). — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 860.
1423. RYFFEL (J. H.). — *J. Physiol.*, 1909-1910, **39**, V.
1424. — *J. Physiol.*, 1909-1910, **39**, XXIX.
1425. SACKS (J.) et SACKS (W. C.). — *Am. J. Physiol.*, 1935, **112**, 565.
1426. SACKS (J.), SACKS (W. C.) et SHAW (R. G.). — *Am. J. Physiol.*, 1937, **118**, 232.
1427. SACKS (J.) et SACKS (W. C.). — *Am. J. Physiol.*, 1937, **118**, 697.
1428. SAIKI (A. K.), OLMANSON (G.) et TALBERT (G. A.). — *Am. J. Physiol.*, 1932, **100**, 328.
1429. SAIKI (A. K.) et TALBERT (G. A.). — *Am. J. Physiol.*, 1928, **85**, 404.
1430. SAIKI (T.). — *Arch. Méd. exp.*, 1911, **23**, 376.
1431. SAIKI (T.) et WAKAYAMA (G.). — *Z. physiol. Chem.*, 1904-1902, **34**, 96.
1432. SAITO (H.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1932, **19**, 296, 308, 326.
1433. SAITO (S.) et KATSUYAMA (R.). — *Z. physiol. Chem.*, 1901, **32**, 214.
1434. SAITO (T.) et YOSHIKAWA (J.). — *Z. physiol. Chem.*, 1909, **62**, 107.
1435. SAKAI (T.). — *J. Biochem.*, 1934, **20**, 205.
1436. SALKOWSKI (E.). — *Arch. Path. Anat. Physiol.*, 1871, **52**, 58.
1437. SALOMON (G.). — *Z. physiol. Chem.*, 1878-1979, **2**, 65, 77.
1438. SAMMARTINO (U.). — *Biochem. Z.*, 1922, **133**, 215.
1439. — *Arch. Farm. Sper. et Sci. aff.*, 1927, **44**, 11.

1440. SANCTIS (A. G. DE), KILLIAN (J. A.) et GARCIA (T.). — *Am. J. Dis. Child.*, 1933, **46**, 239.
1441. SANNIÉ (C.) et PEYRE (E.). — *Bull. Assoc. Franç. Cancer*, 1926, **15**, 199.
1442. SASAKI (T.). — *Acta Soc. Ophthal. Jap.*, 1931, **35**, 1048, d'après Ber., 1932, **64**, 544.
1443. — *Acta Soc. Ophthal. Jap.*, 1931, **35**, 1617, d'après Ber., 1932, **67**, 154.
1444. — *Acta Soc. Ophthal. Jap.*, 1932, **36**, 139, d'après Ber., 1932, **68**, 357.
1445. SATO (H.), SATOW (Y.) et DEGEHI (T.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1934, **24**, 485, d'après Abst. A., 1936, 516.
1446. SATO (K.). — *J. orient. Med.*, 1930, **13**, 45.
1447. SCHARLES (F. H.), BAKER (M. D.) et SALTER (W. T.). — *Am. J. Cancer*, 1935, **25**, 122.
1448. — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 1927.
1449. SCHELLER (R.). — *Münch. med. Woch.*, 1926, **73** (II), 1652.
1450. — *Münch. med. Woch.*, 1927, **73** (II), 1879.
1451. SCHENK (P.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1924, **202**, 315.
1452. SCHENK (P.) et GRAEMER (K.). — *Arb. Physiol.*, 1929-1930, **2**, 163.
1453. SCHENK (P.) et STAEHLER (F.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1929, **67**, 31.
1454. SCHENK (P.) et WISSEMAN (M.). — *Med. klin.*, 1926, **22** (I), 683.
1455. SCHIFF. — *Jb. Kinderhkl.*, 1928, **119**, 161.
1456. SCHLAYER (C.). — *Biochem. Z.*, 1937, **293**, 94.
1457. SCHLENK (F.), EULER (H. V.), HEIWINKEL (M.), GLEIM (W.) et NYSTROEM (H.). — *Z. physiol. Chem.*, 1937, **247**, 23.
1458. SCHLÜTER (H.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1931, **157**, 124.
1459. SCHLUTZ (F. W.), HASTINGS (A. B.) et MORSE (M.). — *Am. J. Physiol.*, 1935, **111**, 622.
1460. SCHLUTZ (F. W.), MORSE (M.) et HASTINGS (A. B.). — *Am. J. Physiol.*, 1935, **113**, 595.
1461. SCHMIDT (H. A.). — *Kiel Diss.*, 1930, d'après Ber., 1932, **65**, 620.
1462. SCHMIDT (H. A.) et SCHMUTZLER (E.). — *Schmerz usw.*, 1930, **3**, 309.
1463. SCHMITT (F. O.) et CORI (C. F.). — *Am. J. Physiol.*, 1933, **106**, 339.
1464. SCHMITZ (E.) et CHROMETZKA (F.). — *Z. physiol. Chem.*, 1925, **144**, 196.
1465. SCHMITZ (H. L.) et GLOVER (E. C.). — *J. biol. Chem.*, 1927, **74**, 761.
1466. SCHMITZ (H. W.) et SHERMAN (E.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1930, **27**, 385.
1467. SCHMUZIGER (F.). — *Zbl. Med. Wissensch.*, 1875, **13**, 946.
1468. SCHNEIDER (E.) et WIDMANN (E.). — *Klin. Woch.*, 1929, **8** (I), 536.
1469. — *Klin. Woch.*, 1929, **8** (I), 646.
1470. — *Klin. Woch.*, 1930, **9**, 761.
1471. SCHNEYER (J.). — *Biochem. Z.*, 1915, **70**, 294.
1472. SCHOENFELD (H.). — *Jhb. Kinderhkl.*, 1930, **128**, 351.
1473. — *Klin. Woch.*, 1931, **10** (I), 1129.
1474. — *Jhb. Kinderhkl.*, 1932, **136**, 173.
1475. SCHOENFELDER (H.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1935, **180**, 24.
1476. SCHONTAL. — *Z. Kinderhkl.*, 1928, **46**, 491.
1477. SCHROEDER. — *Arch. Gynaek.*, 1926, **128**, 97.
1478. SCHUETZ (E.). — *Z. physiol. Chem.*, 1894, **19**, 482.

1479. SCHULTZE (G. K. F.). — *Zbl. Gynaek.*, 1926, **50**, 1759.
1480. SCHULTZEN et RIESS. — *Ann. Charité Krankenhauses Berlin*, 1869, XV, in 1189.
1481. SCHUMACHER (H.). — *Klin. Woch.*, 1928, **7** (II), 1733.
1482. SCHWARTZ (A.) et OCHSMANN (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **92**, 169.
1483. SCOTT (A. H.) et BERG (B. N.). — *J. biol. Chem.*, 1936, **115**, 163.
1484. SCOTT (E. L.) et FLINN (F. B.). — *J. biol. Chem.*, 1922, **50**, XXXIII.
1485. SEBENING (W.). — *Schmerz usw.*, 1931, **4**, 104.
1486. SECKEL (H.) et SOMMER (W.). — *Klin. Woch.*, 1935, **14**, 1602.
1487. SEKIGUCHI (R.). — *Mitt. med. ges. Tokio*, 1932, **46**, 1427, d'après Ber., 1933, **73**, 698.
1488. SELLEI (C.) et JANY (J.). — *Biochem. Z.*, 1931, **239**, 94.
1489. SERENI (E.). — *Arch. Fis.*, 1923, **21**, 501.
1490. SERVANTIE (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **92**, 700.
1491. SHARP (J. G.). — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 850.
1492. — *Biochem. J.*, 1935, **29**, 854.
1493. SHERMAN (W. C.) et ELVEHJEM (C. A.). — *Biochem. J.*, 1936, **30**, 785.
1494. — *Am. J. Physiol.*, 1936, **117**, 151.
1495. SHIMADA (J.). — *J. Biochem.*, 1934, **20**, 147, d'après Ber., 1935, **82**, 431.
1496. SHIMIZU (K.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1931, **17**, 315.
1497. SHIPP (H. L.) et ZILVA (S. S.). — *Biochem. J.*, 1928, **22**, 408.
1498. SHORR (E.), LOEBEL (R. O.) et RICHARDSON (H. B.). — *Am. J. Physiol.*, 1931, **97**, 559.
1499. — *Am. J. Physiol.*, 1932, **101**, 92.
1500. SIBUYA (S.). — *Biochem. Z.*, 1932, **249**, 176.
1501. SIEGEL (R.) et UNNA (Z.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1931, **78**, 287.
1502. SIEGMUND. — 1852, in 633.
1503. SILBERSTEIN (F.), FREUD (J.) et REVESZ (T.). — *Biochem. Z.*, 1927, **181**, 327.
1504. SILVETTE (H.) et BRITTON (S. W.). — *Am. J. Physiol.*, 1932, **100**, 685.
1505. SIMON (E.). — *Biochem. Z.*, 1932, **245**, 488.
1506. SIMON (Th.) et WIBEL (F.). — *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1871, IV, 139.
1507. SIMONSON (E.) et RIESSER (O.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1927, **215**, 743.
1508. SIMPSON (W. W.) et MACLEOD (J. J. R.). — *J. Physiol.*, 1928, **64**, 255.
1509. SLOCUM (M. A.) et LIGHTBODY (H. D.). — *Am. J. Physiol.*, 1931, **96**, 35.
1510. SLOSSE (A.). — *Arch. Int. Physiol.*, 1911-1912, **11**, 154.
1511. SLUITER (E.). — *Arch. Néerl. Physiol.*, 1924, **9**, 461.
1512. SMITH (P. W.). — *Am. J. Physiol.*, 1932, **101**, 94.
1513. SMITH (P. W.) et VISSCHER (M. B.). — *Am. J. Physiol.*, 1930, **95**, 130.
1514. — *Am. J. Physiol.*, 1932, **102**, 448.
1515. SNAPPER (I.) et GRUENBAUM (A.). — *Dtsch. Med. Woch.*, 1928, **54** (II), 1494.
1516. — *Biochem. Z.*, 1929, **206**, 319.
1517. — *Biochem. Z.*, 1929, **208**, 212.
1518. — *Dtsch. Med. Woch.*, 1929, **55** (I), 181.
1519. — *Am. J. Physiol.*, 1929, **90**, 519.
1520. SNELL (A. M.) et ROTH (G. M.). — *J. clin. Investig.*, 1932, **11**, 957.

- 1520 bis. SOFFER (L.), DANTES (A.), NEUBURGER (R.) et SOLOTHA (H.). — *Arch. int. Med.*, 1937, **60**, 876, 882, d'après Ber., 1938, **104**, 376.
1521. SOMEKAWA (E.). — *Sci. Pap. Inst. phys. chim. Res.*, 1932, **18**, 23, d'après Ber., 1932, **67**, 51.
1522. SOPP (J. W.) et SELBACH (M.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1933, **231**, 543.
1523. SOTGIU (G.). — *Fisiol. Med.*, 1931, **2**, 141, d'après Ber., 1932, **64**, 362.
1524. — *Riforma Med.*, 1934, **50**, 719.
1525. SPIRO (P.). — *Z. physiol. Chem.*, 1877, **1**, 111.
1526. STADELMANN (E.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1883, **17**, 419.
1527. STADIE, d'après PETERS et VAN SLYKE. — *Quantitative clinical Chemistry*.
1528. STHAL (O.) et WARBURG (O.). — *Klin. Woch.*, 1926, **5** (II), 1218.
1529. STANDER (H. J.) et RADELET (A. H.). — *Bull. J. Hopkins Hosp.*, 1926, **38**, 423, d'après PETERS et VAN SLYKE.
1530. STERKIN (E.) et WENGEROWA (F. M.). — *Biochem. Z.*, 1934, **272**, 246.
1531. STIVEN (D.). — *Biochem. J.*, 1929, **23**, 583.
1532. STÖHR (R.). — *Z. physiol. Chem.*, 1932, **206**, 15.
1533. STOKLASA (J.). — *Biochem. Z.*, 1927, **183**, 461.
1534. STOKLASA (J.) et CZERNY (F.). — *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1903, **36**, 1.
1535. STOTZ (E.), HARRER (C. J.), SCHULTZE (M. O.) et KING (C. C.). — *J. biol. Chem.*, 1937, **120**, 129.
1536. STRAND (R.), ANDERSON (W.) et ALLCROFT (W. M.). — *Biochem. J.*, 1934, **28**, 642.
1537. STRECKER (A.). — *Ann. Chem. Pharm.*, 1862, **123**, 353.
1538. STUBER (B.) et LANG (K.). — *Biochem. Z.*, 1926, **179**, 70.
1539. — *Z. klin. Med.*, 1928, **108**, 423.
1540. SUBERBIELLE (H. R. A. C.). — *Thèse Médecine Bordeaux*, 1932-1933.
1541. SUCKAWA (T.). — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1929, **3**, 70.
1542. SUCKAWA (T.) et TAKEHIRO (S.). — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1929, **3**, 142, d'après Ber., 1930, **53**, 756.
1543. SUGANUMA (I.). — *Fukuoka Ikwadaigaku Zasshi*, 1929, **22**, 48.
1544. SUGIMOTO (H.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1934, **24**, 118.
1545. — *Tohoku J. exp. Med.*, 1934, **24**, 137.
1546. — *Tohoku J. exp. Med.*, 1934, **24**, 149.
1547. SUGIMOTO (H.) et MIYAMOTO (T.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1934, **24**, 215.
1548. SUPNIEWSKI (J. V.) et HANO (G.). — *Med. doswiadez spol.*, 1933, **16**, 310, d'après Ber., 1933, **75**, 473.
1549. SURANYI. — *Arch. ges. Physiol.*, 1926, **214**, 228.
1550. SZENT-GYÖRGYI (A. v.). — *Biochem. Z.*, 1925, **157**, 50.
1551. — *Schweiz. Med. Woch.*, 1936 (II), 885.
1552. TAKACS (A.). — *Z. physiol. Chem.*, 1878-1879, **2**, 372.
1553. TAKAHASHI (K.). — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1935, **14**, 159, d'après Ber., 1935, **89**, 289.
1554. — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1935, **14**, 173, d'après Ber., 1935, **89**, 289.
1555. — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1935, **14**, 199, d'après Ber., 1935, **89**, 290.
1556. TAKAHASHI (Y.). — *Biochem. Z.*, 1924, **145**, 178.

1557. TAKANE (R.). — *Biochem. Z.*, 1926, **171**, 403.
1558. TAKANO (M.). — *Acta Soc. Ophthal. Jap.*, 1934, **38**, 1307, d'après *Zbl. ges. Ophthalm.*, 1935, **33**, 79.
1559. — *Acta Soc. Ophthal. Jap.*, 1935, **39**, 162, d'après *Zbl. Ophthalm.*, 1936, **34**, 150.
1560. TAKASAKA (T.). — *Biochem. Z.*, 1927, **184**, 390.
1561. TAKEHIRO (Sh.). — *Jap. J. Med. Sci., Trans.*, IV Pharm., 1930, **5**, 59.
1562. — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1931, **5**, 164.
1563. — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1931, **5**, 367.
1564. — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1931, **5**, 407.
1565. — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1932, **6**, 2047.
1566. — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1932, **6**, 2445.
1567. — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1932, **6**, 2467.
1568. TAMARU (Y.). — *Okayama-Igakkai Zasshi*, 1929, **41**, 2178.
1569. TAMIYA (C.). — *Biochem. Z.*, 1927, **189**, 114.
1570. TANAKA (J.). — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1933, **7**, 301.
1571. — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1933, **7**, 665.
1572. TANAKA (K.). — *Fol. endocrin. Jap.*, 1929, **5**, 28, d'après Ber., 1930, **53**, 592.
1573. — *Fol. endocrin. Jap.*, 1929, **5**, 32, d'après Ber., 1930, **53**, 400.
1574. — *Fol. endocrin. Jap.*, 1929, **5**, 33, d'après Ber., 1930, **53**, 231.
1575. TANAKA (M.). — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1935, **13**, 203.
1576. — *Mitt. Med. Akad. Kioto*, 1935, **13**, 242.
1577. TANAKA (S.) et ENDO (M.). — *Tokyo Igakkai Zasshi*, 1925, **39**, 12, in 680.
1578. — *Biochem. Z.*, 1929, **210**, 120.
1579. TANIGUCHI (K.) et HIKIMA (M.). — *Beitr. Pathol. Anat.*, 1930, **85**, 565, d'après Ber., 1931, **60**, 247.
1580. TANKO (B.). — *Biochem. Z.*, 1931, **239**, 318.
1581. — *Biochem. Z.*, 1932, **250**, 7.
1582. TANZI (B.). — *Ateneo parm.*, II S., 1935, **7**, 53.
1583. TATTA (G.). — *Riv. ital. Ginec.*, 1934, **16**, 327, d'après Ber., 1934, **80**, 680.
1584. TEN DOESSCHATE (A.). — *Z. physiol. Chem.*, 1907, **54**, 153.
1585. TENNANT (R.). — *Am. J. Physiol.*, 1935, **113**, 677.
1586. TERAOKA (M.). — *Biochem. Z.*, 1932, **249**, 95.
1587. TERRAY (P. v.). — *Arch. ges. Physiol.*, 1897, **65**, 393.
1588. TESAURO (G.). — *Atti Soc. ital. Ost. Gin.*, 1925, **24**, in 398.
1589. THADDEA (S.) et WALY (A.). — *Z. klin. Med.*, 1933, **124**, 15.
1590. THALHIMER (W.) et PERRY (M. C.). — *J. Am. Med. Assoc.*, 1923, **80**, 1614.
1591. THOENES (E.). — *Klin. Woch.*, 1933, **12** (I), 1113.
1592. TITOMANLIO (M.). — *Riv. Pat. Sper.*, 1934, **1**, 169, d'après Ber., 1935, **82**, 92.
1593. TONNISSEN (E.) et FISCHER (W.). — *Z. physiol. Chem.*, 1926, **261**, 264.
1594. TOLSTOI (E.), LOEBEL (R. O.), LEVINE (S. Z.) et RICHARDSON (H. B.), — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1923-1924, **21**, 449.
1595. TOMITA (M.). — *Biochem. Z.*, 1922, **131**, 161, 170.

1596. — *J. Biochem.*, 1929, **10**, 361, d'après Ber., 1930, **52**, 717, 718.
1597. TONI (G. DE). — *Riv. Clin. Pediatr.*, 1929, **5**, 78, d'après Ber., 1930, **54**, 758.
1598. TRUKA (J.). — *Z. Geburtsh.*, 1935, **110**, 137.
1599. TSUJI (K.). — *J. Physiol.*, 1916, **50**, 312.
1600. TSUKASAKI (R.). — *Tohoku J. exp. Med.*, 1925, **5**, 429.
1601. TSUZUKI (K.). — *J. Biochem. Jap.*, 1936, **23**, 421, d'après *Bull. Soc. Chim., Doc.*, 1937, 479.
1602. TUERKEL (R.). — *Biochem. Z.*, 1909, **20**, 431.
1603. ULZER (F.) et SEIDEL (H.). — *Monatsh. Chem.*, 1897, **18**, 138.
1604. UNDERHILL (F. P.). — *J. biol. Chem.*, 1907, **2**, 485.
1605. UNDERHILL (F. P.) et BLACK (C. L.). — *J. biol. Chem.*, 1912, **11**, 234.
1606. URECHIA (C. I.), GROZA et MISSIR. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **98**, 736.
1607. UTEWSKI (A.). — *Biochem. Z.*, 1929, **215**, 406.
1608. — *Biochem. Z.*, 1934, **273**, 359.
1609. — *Ukrain. Biochem. Z.*, 1936, **9**, 833, d'après Ber., 1937, **96**, 103.
1610. UTEWSKI (A.) et EPSTEIN. — *Biochem. Z.*, 1933, **265**, 320.
1611. UYEÑO (D.). — *J. biol. Chem.*, 1919, **37**, 77.
1612. VALDECASAS. — *Rev. Esp. Biol.*, 1933, **2**, 21, d'après *Oppenh. Hdb. Biochem.* II Aufl. Ergw, **3**, 188 (1936).
1613. VALENTIN (F.). — *Z. physiol. Chem.*, 1919, **105**, 36.
1614. — *Muench. Med. Woch.*, 1925, **72** (I), 86.
1615. VAN CREVELD. — *Acta paediatrica*, 1930, **11**, 357.
1617. VAN SLYKE (D. D.). — *J. biol. Chem.*, 1917, **32**, 455.
1618. VAN VEEN (A. G.) et MERTENS (W. K.). — *Arch. Néerl. Physiol.*, 1936, **21**, 73.
1619. VAS (M.) et LANG (A.). — *Biochem. Z.*, 1926, **172**, 428.
1620. VELICOGNA (A.). — *Riv. Pathol. sper.*, 1930, **6**, 148, d'après Ber., 1931, **61**, 101.
1621. — *Riv. Pathol. sper.*, 1932, **8**, 46, d'après Ber., 1932, **67**, 671.
1622. VERZAR (F.). — *J. Physiol.*, 1912, **44**, 243.
1623. VERZAR (F.) et FEJER (A. V.). — *Biochem. Z.*, 1913, **53**, 156.
1624. VIALLEFONT (H.), DULCY (J.) et DIACONO (L.). — *Arch. Soc. Sci. Med. Biol.*, Montpellier, 1933-1934, **15**, 525.
1625. VICARELLI (G.). — *In Chem. Zbl.*, 1894, **1**, 777.
1626. VIRTANEN (A. I.) et KARSTROEM (H.). — *Z. physiol. Chem.*, 1926, **161**, 218.
1627. VIRTANEN (A. I.). — *Snomen. Kem.*, 1929, **2**, 19, d'après Abst. A., 1930, 365.
1628. VISSCHER (M. B.) et SMITH (P. W.). — *Am. J. Physiol.*, 1930, **95**, 121.
1629. VITALI (M.). — *Ann. Ostetr.*, 1930, **52**, 931.
1630. VLADESCO (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 275.
1631. VLADIMOROV (G.), DIMITRIEV (G.) et URINSON (A.). — *Fiziol. Z.*, 1933, **16**, 139, d'après Ber., 1933, **75**, 654.
1632. — *Fiziol. Z.*, 1933, **16**, 898, d'après Ber., 1934, **79**, 114.
1633. VOEGTLIN (C.). — *Physiol. Rev.*, 1937, **17**, 92.
1634. VOGT (M.). — *Biochem. Z.*, 1929, **211**, 17.
1635. VOLLMER. — *Klin. Woch.*, 1928, in 1472.

1636. WACKER (L.). — *Biochem. Z.*, 1932, **255**, 222.
1637. WAGNER-JAUREGG (T.) et RZEPPA (H. W.). — *Z. physiol. Chem.*, 1936, **240**, 1.
1638. WAJZER (J.) et LIPPMANN (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 1090.
1639. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1938, **20**, 312.
1640. WAKEFIELD (E. G.) et GREEN (C. H.). — *Ann. int. Med.*, 1950, **3**, 793.
1641. WALDSCHMIDT-LEITZ. — *Naturw.*, 1932, **20**, 122, in 1012.
1642. WALTHARD (B.). — *Endokrinol.*, 1933, **13**, 5.
1643. WARBURG (O.). — *Biochem. Z.*, 1923, **142**, 317.
1644. — *Biochem. Z.*, 1923, **142**, 334.
1645. — *Biochem. Z.*, 1924, **152**, 51.
1646. — *Biochem. Z.*, 1925, **160**, 307.
1647. — *Biochem. Z.*, 1925, **164**, 481.
1648. — *Biochem. Z.*, 1926, **172**, 432.
1649. — *Biochem. Z.*, 1927, **184**, 484.
1650. — *Métabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs*, trad. franç., par Aubel (E.) et Genevois (I.), Alcan, Paris, 1928.
1651. — *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.*, 1928, **40**, 16.
1652. — *Biochem. Z.*, 1929, **204**, 482.
1653. WARBURG (O.), POSENER (K.) et NEGELEIN (E.). — *Biochem. Z.*, 1924, **152**, 309.
1654. WARBURG (O.), WIND (F.) et NEGELEIN (E.). — *Klin. Woch.*, 1926, **5**, 829.
1655. WAREMBOURG. — *Les Hyperglycémies*, Masson, Paris.
1656. WARKANY (J.). — *Biochem. Z.*, 1927, **184**, 474.
1657. — *Biochem. Z.*, 1927, **184**, 480.
1658. WATANABE (K.). — *Biochem. Z.*, 1934, **274**, 268.
1659. WATERMAN (N.). — *Bull. Assoc. franç. Cancer*, 1924, **13**, 396.
1660. WEBER (G. J.), BRIGGS (A. P.) et DOISY (E. A.). — *J. biol. Chem.*, 1925, **66**, 653.
1661. WEBER (O.). — *Arch. Pathol. Anat. Physiol.*, 1867, **38**, 1.
1662. WEEKERS (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **122**, 78.
1662 bis. — *Arch. Ophthal.*, 1937, **1**, 707, d'après Ber., 1938, **104**, 432.
1663. WEICKER (B.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1934, **174**, 383.
1664. — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1936, **181**, 525.
1665. WEIL-MALHERBE (H.). — *Biochem. J.*, 1937, **31**, 2202.
1666. WEINSTEIN (P.). — *Arch. Ophthal.*, 1932, **128**, 497.
1667. WEISS (S.) et ELLIS (L. B.). — *Arch. int. Med.*, 1935, **55**, 665.
1668. WEIZSAECKER. — *J. Physiol.*, 1914, **48**, 396.
1669. WENDEL (W. B.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1928-1929, **26**, 865.
1670. — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1929-1930, **27**, 624.
1671. — *J. biol. Chem.*, 1933, **102**, 47.
1672. WERTHEIMER (E.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1930, **70**, 309.
1673. — *Arch. ges. Physiol.*, 1930, **25**, 429.
1674. — *Arch. ges. Physiol.*, 1931, **227**, 100.
1675. WESSELKINA (W. M.). — *Z. ges. exp. Med.*, 1928, **63**, 496.
1676. WEST (E. S.). — *J. biol. Chem.*, 1931, **92**, 483.

1677. WETZEL (R.), WOLLSCHITT (H.), RUSKA (H.) et OESTREICHER (Th.). — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1935, **179**, 86.
1678. — *Arch. exp. Pathol. Pharm.*, 1936, **181**, 703.
1679. WEYL. — 1863, in 607.
1680. WHITEHOUSE (A. G. R.). — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1935, **117**, 139.
1681. WIERZUCHOWSKI (M.) et CHMIELEWSKI (T.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 1682.
1682. WIERZUCHOWSKI (M.), CHMIELEWSKI (T.), GOSTYNSKA (A.) et FISZEL (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 433.
1683. WIERZUCHOWSKI (M.) et CHMIELEWSKI (T.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **120**, 1131.
1684. WIERZUCHOWSKI (M.) et GADOMSKA (H.). — *Biochem. Z.*, 1927, **191**, 198.
1685. WIERZUCHOWSKI (M.) et LANIEWSKI (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, **103**, 419.
1686. — *Biochem. Z.*, 1931, **230**, 173.
1687. WIERZUCHOWSKI (M.) et SEKURACKI (F.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 915.
1688. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 919.
1689. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 661.
1690. — *Biochem. Z.*, 1935, **276**, 91.
1691. — *Biochem. Z.*, 1935, **276**, 112.
1692. WILLHEIM (R.) et SCHMERLER (J.). — *Biochem. Z.*, 1932, **254**, 355.
1693. WIND (F.). — *Klin. Woch.*, 1926, **5** (II), 1355.
1694. WIND (F.) et OETTINGEN (K. v.). — *Biochem. Z.*, 1928, **197**, 170.
1695. WINDISCH (W.), KOLBACH (P.), RUCKDESCHEL (H.). — *Woch. Brau.*, 1927, **44**, 405, 417, 429, 441, d'après Abst. A., 1927, 1053.
1696. WINFIELD (G.) et HOPKINS (F. G.). — *J. Physiol.*, 1915, **50**, V.
1697. WINTERSTEIN (H.). — *Klin. Woch.*, 1928, **7**, 241.
1698. WISLICENUS (J.). — *Ann. Chem. Pharm.*, 1873, **167**, 302.
1699. WITTGENSTEIN (A.) et GAEDERTZ (A.). — *Biochem. Z.*, 1926, **176**, 1.
1700. — *Biochem. Z.*, 1927, **187**, 137.
1701. — *Klin. Woch.*, 1927, **6**, 1289.
1702. WOHLGEMUTH (J.). — *Klin. Woch.*, 1927, **6** (II), 1289.
1703. WOHLGEMUTH (J.) et IKEBATA (T.). — *Biochem. Z.*, 1927, **186**, 43.
1704. WOHLGEMUTH (J.) et KLOPSTOCK (E.). — *Biochem. Z.*, 1926, **175**, 202.
1705. WOLF. — *J. Physiol.*, 1914, **48**, 341.
1706. WOODYATT (R. T.). — *J. biol. Chem.*, 1913, **14**, 441.
1707. WORTIS (S. B.). — *Am. J. Psychiatr.*, 1934, **13**, 725.
1708. WORTIS (S. B.) et MARSH (F.). — *Arch. Neurol.*, 1936, **35**, 717.
1709. WRIGHT (S.-L. jr), HERR (E. F.) et PAUL (J. R.). — *J. clin. Investig.*, 1931, **9**, 443.
1710. YABUSOE (M.). — *Biochem. Z.*, 1926, **168**, 227.
1711. YAMADA (S.). — *J. Biochem.*, 1933, **17**, 61.
1712. YAMAMOTO (I.). — *Fukuoka Ikwadaigaku Zasshi*, 1934, **27**, 127, d'après Ber., 1935, **84**, 307.
1713. — *J. Biochem.*, 1934, **20**, 23, d'après Ber., 1935, **82**, 494.

1714. YAMAZOYE (S.). — *J. Biochem.*, 1933, **18**, 445, d'après Ber., 1934, **79**, 680.
1715. YOSHIKAWA (S.). — *Z. physiol. Chem.*, 1913, **87**, 382.
1716. YNUKI (H.). — *Arb. Med. Fak. Okayama*, 1934, **4**, 206, d'après Ber., 1935, **84**, 243.
1717. ZILLESSEN (H.). — *Z. physiol. Chem.*, 1891, **15**, 387.
1718. ZIPF (K.) et THURAN (M.). — *Biochem. Z.*, 1935, **282**, 51.
1719. ZONDEK (S. G.) et MATAKAS (F.). — *Biochem. Z.*, 1927, **188**, 40.
1720. — *Biochem. Z.*, 1929, **214**, 320.
1721. — *Klin. Woch.*, 1931, **10** (I), 11.
1722. ZWEIFEL. — *Arch. Gynaek.*, 1905, **76**, 536.
1723. — *Münch. Med. Woch.*, 1906, **53**, 297.
1724. ZWEIFEL (E.) et SCHELLER (R.). — *Klin. Woch.*, 1927, **6** (I), 450.



TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1

PREMIÈRE PARTIE

Généralités sur la formation et la disparition de l'acide lactique chez les êtres vivants.

I. Formation de l'acide lactique.....	3
II. Disparition de l'acide lactique.....	6

DEUXIÈME PARTIE

Exposé des méthodes de dosage de l'acide lactique en biochimie.

I. Prélèvement. Traitement préalable.....	14
II. Dosage proprement dit.....	16
A. Méthodes gravimétriques.....	17
B. Méthodes titrimétriques.....	17
C. Méthodes colorimétriques.....	18
D. Méthodes gazométriques.....	21
E. Méthodes de dosage de l'acide lactique naissant.....	21
III. Application aux produits biologiques.....	22
IV. Technique du dosage de l'acide lactique dans le sang.....	23

TROISIÈME PARTIE

Analyse du métabolisme lactique dans les conditions physiologiques et expérimentales.

CHAPITRE I. — <i>Sang</i>	27
I. La lacticémie basale.....	28
A. Existence et taux de l'acide lactique dans le sang.....	28
B. Répartition érythro-plasmatiche de l'acide lactique.....	29
C. Influence des facteurs constitutionnels.....	31

II. La glycolyse dans le sang	32
A. Le phénomène glycolytique	32
B. Rôle des éléments figurés dans la glycolyse. Le ferment glycolytique	33
C. La glycolyse du sang total	34
D. La glycolyse des substrats autres que le glucose	36
E. Facteurs influençant la glycolyse	37
F. Rapports entre la coagulation du sang et la glycolyse	39
G. Mécanisme de la glycolyse	40
H. Rôle de la glycolyse dans le maintien de la lactémie basale	41
III. Facteurs généraux modifiant la lactémie	42
A. Influence de l'oxygénation	42
B. Influence de l'acidose et de l'alcalose	45
C. Influence de l'activité musculaire	47
D. Influence des anesthésiques et de divers agents pharmacodynamiques et physiques	51
E. Influence de l'administration d'acide lactique	57
F. Influence de diverses substances susceptibles d'être transformées en acide lactique dans l'organisme	58
G. Influence de l'alimentation et du jeûne	60
CHAPITRE II. — <i>Lympe. Transsudats et exsudats. Liquide céphalo-rachidien</i>	63
CHAPITRE III. — <i>Produits biologiques divers</i>	67
Urine	67
Chyle. Chyme. Fèces	71
Sueur	71
Lait	72
Salive	72
Suc gastrique	73
Bile	73
Sperme	73
Sécrétion vaginale	73
CHAPITRE IV. — <i>Muscle</i>	75
I. Formation de l'acide lactique dans le muscle	75
A. Teneur en acide lactique du muscle <i>in vivo</i> , du muscle isolé et des préparations musculaires	75
B. Substrats de la formation d'acide lactique	77
C. Mécanisme de formation de l'acide lactique dans le muscle	79
D. Facteurs influençant la formation d'acide lactique dans le muscle	85
E. La contraction « alactacide »	86

II. Disparition de l'acide lactique dans le muscle.....	87
A. Réalité de la disparition.....	87
B. Destinée de l'acide lactique disparu.....	88
III. Le métabolisme lactique du muscle lisse.....	90
IV. Interrelations entre l'acide lactique musculaire et l'acide lactique sanguin.....	91
CHAPITRE V. — <i>Foie. Intestin. Rate</i>	95
Foie.....	95
I. Formation de l'acide lactique dans le foie.....	95
A. Teneur du foie en acide lactique.....	95
B. Substrats	96
C. Facteurs influençant la formation d'acide lactique dans le foie.....	98
II. Disparition de l'acide lactique dans le foie.....	99
III. Interrelations entre l'acide lactique du foie et l'acide lactique sanguin.....	100
IV. Influence exercée par l'hépatectomie ou par des lésions hépatiques expérimentales sur le métabolisme lactique....	102
Intestin.....	105
Rate	105
Les variations de la lactémie dans la veine porte.....	106
CHAPITRE VI. — <i>Cœur. Poumon</i>	107
Cœur	107
I. Formation de l'acide lactique dans le cœur.....	107
II. Disparition de l'acide lactique dans le cœur.....	109
III. Interrelations entre les teneurs en acide lactique du cœur et du sang.....	110
IV. Acide lactique et fonctionnement cardiaque.....	111
Poumon	112
Préparation cœur-poumons.....	112
CHAPITRE VII. — <i>Encéphale. Moelle. Nerf</i>	114
Encéphale.....	114
I. Formation de l'acide lactique dans l'encéphale.....	114
A. Teneur du cerveau en acide lactique.....	114
B. Substrats	115
C. Mécanisme	116
D. Facteurs influençant la formation d'acide lactique... ..	117
II. Disparition de l'acide lactique dans l'encéphale	118
III. Interrelations entre l'acide lactique du cerveau et celui du sang.....	119
IV. Acide lactique et fonction de l'encéphale.....	120

Moelle épinière.....	121
Nerf.....	121
CHAPITRE VIII. — <i>Autres organes</i>	122
Rein	122
Glandes salivaires.....	125
Glandes endocrines.....	126
A. Surrénales.....	126
B. Pancréas	126
C. Thyroïde	126
D. Thymus et tissu lymphoïde.....	126
E. Testicule.....	127
F. Ovaire	127
Peau	128
Œil	128
A. Rétine.....	128
B. Cristallin.....	130
C. Humeur aqueuse.....	130
D. Corps vitré.....	131
CHAPITRE IX. — <i>Tissus tumoraux. Tissus embryonnaires</i>	132
Tissus tumoraux.....	132
I. Formation de l'acide lactique dans les tumeurs.....	132
II. Teneur en acide lactique des tumeurs.....	134
III. Substrats de la formation d'acide lactique.....	134
IV. Mécanisme de la dégradation des glucides.....	136
V. Facteurs influençant la glycolyse dans les tumeurs.....	137
VI. Interrelations entre l'acide lactique de la tumeur et celui du sang.....	140
Tissus embryonnaires.....	140
Culture de tissus.....	142
Tissus de régénération.....	142
Acide lactique et croissance.....	142
CHAPITRE X. — <i>Influence des glandes endocrines et des hormones sur le métabolisme lactique</i>	144
Glandes surrénales.....	144
Pancréas.....	148
Thyroïde.....	152
Parathyroïdes	154
Hypophyse.....	154
Gonades	155
CHAPITRE XI. — <i>Etat gravidique. Fœtus. Nouveau-né</i>	157
CHAPITRE XII. — <i>Le cycle de l'acide lactique dans l'organisme animal</i>	159

QUATRIÈME PARTIE

Le métabolisme lactique dans les états pathologiques.

CHAPITRE I. — <i>Cardiopathies</i>	161
A. La lacticémie basale chez les cardiaques.....	161
B. L'hyperlacticémie provoquée chez les cardiaques.....	163
C. Lacticorachie et lacticurie des cardiaques.....	164
D. Mécanisme du trouble du métabolisme lactique chez les cardiaques.....	165
CHAPITRE II. — <i>Maladies du foie</i>	167
A. La lacticurie chez les hépatiques.....	167
B. La lacticémie basale chez les hépatiques.....	168
C. Les épreuves d'hyperlacticémie provoquée chez les hépatiques.....	171
CHAPITRE III. — <i>Affections des muscles</i>	177
CHAPITRE IV. — <i>Maladies de la nutrition. Maladies endocriniennes. Avitaminoses</i>	180
Diabète.....	180
Maladies de la thyroïde.....	183
Maladies des parathyroïdes.....	184
Maladies des surrénales.....	184
Maladies de l'hypophyse.....	185
Avitaminose A.....	185
Avitaminose « B ».....	185
Avitaminose « C ».....	187
Avitaminose « D ».....	187
Divers.....	188
CHAPITRE V. — <i>Maladies diverses</i>	189
Maladies du sang.....	189
Maladies des reins.....	190
Maladies infectieuses.....	191
Maladies de l'appareil respiratoire.....	192
Intoxications.....	193
CHAPITRE VI. — <i>Le cancer</i>	195

CINQUIÈME PARTIE

Partie expérimentale.

I. Sur la détermination de la lacticémie de base.....	199
II. Lacticémie basale de quelques sujets normaux.....	201
III. La lacticémie basale dans quelques états pathologiques.....	202

IV. Les épreuves d'hyperlacticémie provoquée. Etude particulière des effets de l'administration de lactates sur la lacticémie des hépatiques.....	206
A. Administration de lactate de sodium par la voie intra- veineuse.....	207
B. Administration de lactate de sodium par la voie buccale....	209
C. Comparaison chez un même malade des effets de l'adminis- tration de l'acide lactique par voie buccale et par voie veineuse.....	213
CONCLUSIONS.....	215
BIBLIOGRAPHIE	219



